

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy csaknem fehér liofilizált por vagy tömb.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Malignus pleurális mesothelioma

A Pemetrexed Fresenius Kabi ciszplatinnal kombinációban a nem reszekálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallott.

#### Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

#### Adagolás

##### *A Pemetrexed Fresenius Kabi ciszplatinnal kombinációban*

A pemetrexed javasolt adagja 500 mg/m<sup>2</sup> testfelszín (body surface area, BSA) intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatin javasolt adagja 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, két óra alatt, körülbelül 30 perccel a pemetrexed infúzió befejezését követően minden 21 napos ciklus első napján. A betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és a szükséges folyadékbevitelről gondoskodni kell a ciszplatin adása előtt és/vagy után (lásd 6.2 pont és a ciszplatin alkalmazási előírását a speciális adagolásra vonatkozóan).

### *A Pemetrexed Fresenius Kabi monoterápiában*

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

### *Premedikáció*

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

A toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt betegeknél vitaminpótlást is alkalmazni kell (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 dózisát megelőző hét nap alatt, az adagolást folytatni kell a kezelés teljes időtartama alatt, és a pemetrexed utolsó dózisát követően 21 napig. A betegeknek intramuscularisan B<sub>12</sub>-vitamin (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B<sub>12</sub>-vitamin injekciók adhatók a pemetrexeddel azonos napon.

### *Monitorozás*

A pemetrexed-kezelésben részesülő betegeknél minden adag előtt ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a minőségi fehérvérsejtszámot és a thrombocytaszámot. Minden egyes kemoterápia előtt vérvizsgálatot kell végezni a vese- és májfunkció ellenőrzésére. A kemoterápiás ciklus kezdete előtt a betegeknél a következő paraméterek megléte szükséges: abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1500$  sejt/mm<sup>3</sup> és a thrombocytaszám  $\geq 100\,000$  sejt/mm<sup>3</sup>.

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

Az összbilirubin nem haladhatja meg a normál érték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT vagy ASAT) és glutamát-piruvát-transzamináz (GPT vagy ALAT) a normál érték felső határának  $\leq 3,0$ -szorosának kell lennie. A normál érték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz-, GOT- és GPT-érték elfogadható, ha a májban is van daganatátét.

### *Dózismódosítások*

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

| <b>1. táblázat – A Pemetrexed Fresenius Kabira (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – hematológiai toxicitások</b> |                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrofilszám) $< 500/\text{mm}^3$ és legalacsonyabb thrombocytaszám $\geq 50\,000/\text{mm}^3$                                         | A korábbi (mind a pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 75%-a |
| Legalacsonyabb thrombocytaszám $< 50\,000/\text{mm}^3$ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül                                                                          | A korábbi (mind a pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 75%-a |
| Legalacsonyabb thrombocytaszám $< 50\,000/\text{mm}^3$ vérzéssel <sup>a</sup> , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül                                                 | A korábbi (mind a pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 50%-a |

<sup>a</sup> A kritériumok megfelelnek a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; A nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai; 2.0 verzió; NCI 1998) szerinti  $\geq$ CTC 2. fokú

vérzés definíciójának

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

| <b>2. táblázat - A Pemetrexed Fresenius Kabira (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem-hematológiai toxicitások<sup>a,b</sup></b> |                                               |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                        | <b>A pemetrexed dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>A ciszplatin dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Bármilyen 3. vagy 4. fokú toxicitás a mucosistist kivéve                                                                                                                               | A korábbi adag 75%-a                          | A korábbi adag 75%-a                          |
| Kórházi kezelést szükségessé tevő hasmenés (a fokozattól függetlenül) vagy 3. illetve 4. fokú hasmenés.                                                                                | A korábbi adag 75%-a                          | A korábbi adag 75%-a                          |
| 3. vagy 4. fokú mucositis                                                                                                                                                              | A korábbi adag 50%-a                          | A korábbi adag 100%-a                         |

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

<sup>b</sup> A neurotoxicitást kivéve

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

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

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

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

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

A klinikai vizsgálatokban nem találtak arra vonatkozó adatot, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél fokozott lenne a 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 Fresenius Kabinak gyermekek esetén malignus pleurális mesothelioma és nem kissejtes tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

*Vesekárosodásban szenvedő betegek (a standard cockcroft és gault képlet vagy a Tc99m-DPTA-val mért glomeruláris filtrációs ráta segítségével számított szérumszűrési sebesség alapján)*

A pemetrexed döntően változatlan formában ürül ki a vesén keresztül. A klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknek  $\geq 45$  ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, nem volt szükség az adagolás

más módosítására, mint ami minden betegnél 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, 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 a transzaminázok értéke magasabb a normálérték felső határának 3,0-szorosánál (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy magasabb a normálérték felső határának 5,0-szörösénél (májmetasztázisok jelenléte esetén).

#### Az alkalmazás módja

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

A Pemetrexed Fresenius Kabi felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket, valamint A Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazási 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 betegeknek a kezelés alatt figyelemmel kell kísérni a myelosuppressiót és a pemetrexed nem adható a betegeknek addig, amíg az abszolút neutrofilszám (ANC) vissza nem tér  $\geq 1500$  sejt/mm<sup>3</sup> fölé és a thrombocytaszám vissza nem tér  $\geq 100\,000$  sejt/mm<sup>3</sup> értékre. A további ciklusok során szükséges dóziscsökkentés a korábbi ciklusoknál észlelt legalacsonyabb ANC értéken, thrombocytaszámon és maximális nem-hematológiai toxicitáson alapul (lásd 4.2 pont).

Kisebbségi toxicitásról, valamint a 3.-4. fokú hematológiai és nem-hematológiai toxicitás (mint amilyen a neutropenia, a lázas neutropenia és a 3.-4. fokú neutropéniával járó fertőzések) kialakulásának csökkenéséről számoltak be, ha a betegeket előzetesen folsavval és B<sub>12</sub>-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsav és B<sub>12</sub>-vitamin szedését kell javasolni (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók jelentkezéséről számoltak be azoknál a betegeknek, 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 betegeknek nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő

betegek kerüljék a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), mint az ibuprofén, és az acetilszalicilsav (> 1,3 g naponta) szedését a pemetrexed alkalmazása előtt 2 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig (lásd 4.5 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő, pemetrexed-kezelésre alkalmas betegeknél a hosszú felezési idejű NSAID-ok szedését a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően 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 stabil volt a harmadik térben lévő folyadék, nem mutatott ki különbséget a pemetrexed dózishoz normalizált plazmakoncentrációiban vagy clearance-ében azokhoz a betegekhez képest, akiknél nem volt folyadékgyülem a harmadik térben. Így a harmadik térben lévő folyadékgyülem leszívása a pemetrexed-kezelés előtt megfontolandó, de nem feltétlenül szükséges.

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

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

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

A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. A szexuálisan érett férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés alatt és azt követően 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 keressenek fel spermatárolásra vonatkozó tanácsadást.

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 részesültek sugárkezelésben. Ezekre a betegekre különös figyelmet kell fordítani, és elővigyázatosság szükséges egyéb radioszenzitíváló hatású anyagok használata esetén.

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

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

A pemetrexed főként a vesén keresztül ürül ki változatlan formában, tubuláris szekréciót, és kisebb

mértékben glomeruláris filtrációt követően. A nefrotoxikus gyógyszerek (pl. aminoglikozidok, kacsdiuretikumok, platina vegyületek, ciklosporin) egyidejű adása potenciálisan késleltetheti a pemetrexed clearance-ét. Ezt a kombinációt elővigyázatosan kell alkalmazni. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan monitorozni kell.

A pemetrexed OAT3- (szervesanoion-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 betegekben (kreatinin-clearance  $\geq 80$  ml/perc) a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok, mint az ibuprofén  $> 1600$  mg/nap) nagy adagjai és az acetilszalicilsav nagyobb adagban ( $\geq 1,3$  g naponta) csökkentheti a pemetrexed eliminációját és ennek következtében növelheti a pemetrexeddel kapcsolatos mellékhatások előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegekben (kreatinin-clearance  $\geq 80$  ml/perc) óvatosság szükséges NSAID-ok vagy acetilszalicilsav nagyobb adagjainak pemetrexeddel együttes alkalmazásakor.

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

A hosszabb felezési idejű NSAID-okkal (mint a piroxikám vagy rofekoxib) való esetleges interakcióra vonatkozó adatok hiányában enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő 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 ellenőrizni kell a toxicitást, különösen a myelosuppressiót és a gastrointestinalis toxicitást.

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

Minden citotoxikus szer esetében gyakori kölcsönhatások:

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

Együttes alkalmazás ellenjavallt: Sárgaláz 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. Inaktív 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 további 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 reprodukív 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 az anyatejbe, és a szoptatott gyermekre 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 keressenek fel spermatárolásra vonatkozó tanácsadást.

### **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 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: myelosuppressio - amely anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg-, és a gastrointestinalis toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, a transzaminázértékek emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, kiütés, infekció/szeepszis és neuropathia. A ritkán látott események közé tartozik a Stevens–Johnson-szindróma és a toxicus epidermális necrolysis.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 4. táblázat felsorolja a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatok (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN és PARAMOUNT) során a monoterápiás kezelésként vagy a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott pemetrexeddel összefüggésben levő, illetve a forgalomba hozatal 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 ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben lettek feltüntetve.



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

| Szervrendszer (MedDRA)                                          | Nagyon gyakori                                            | Gyakori                                                                                                                               | Nem gyakori                                                                             | Ritka                          | Nagyon ritka         | Nem ismert |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        | infekció <sup>a</sup><br>pharyngitis                      | sepsis <sup>b</sup>                                                                                                                   |                                                                                         |                                | dermo-hypodermatitis |            |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | neutropenia<br>leukopenia<br>haemoglobin-szint csökkenése | láz<br>neutropenia<br>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<br>perifériás motoros neuropathia<br>perifériás szenzoros neuropathia<br>szédülés                                      | acut cerebrovasculáris esemény<br>ischaemiás stroke<br>intracranialis vérzés            |                                |                      |            |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            |                                                           | conjunctivitis<br>szemszárazság<br>fokozott könnyezés<br>keratoconjunctivitis sicca<br>szemhéj oedema<br>a szem felszínének betegsége |                                                                                         |                                |                      |            |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                           | szívelégtelenség<br>arrhythmia                                                                                                        | angina<br>myocardialis infarctus<br>coronaria betegség<br>supraventriculáris arrhythmia |                                |                      |            |
| Érbetegségek és tünetek                                         |                                                           |                                                                                                                                       | perifériás ischaemia <sup>c</sup>                                                       |                                |                      |            |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                           |                                                                                                                                       | pulmonalis embolizáció<br>interstitialis pneumonitis <sup>bd</sup>                      |                                |                      |            |

| Szervrendszer (MedDRA)                                         | Nagyon gyakori                                                                  | Gyakori                                                                           | Nem gyakori                                                                                                     | Ritka                                                     | Nagyon ritka                                                                                                                                                                                                                                              | Nem ismert                                                 |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                         | stomatitis<br>étvágytalanság<br>hányás<br>hasmenés<br>hányinger                 | emésztési zavar<br>székrekedés<br>hasi fájdalom                                   | rectalis vérzés<br>gastrointestinalis vérzés<br>intestinalis perforáció<br>oesophagitis<br>colitis <sup>e</sup> |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                         |                                                                                 | SGPT (ALAT)-szint emelkedése<br>SGOT (ASAT)-szint emelkedése                      |                                                                                                                 | hepatitis                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei             | bőrkiütés<br>bőrhámlás                                                          | hyperpigmentatio<br>viszketés<br>erythema<br>multiforme<br>hajhullás<br>urticaria |                                                                                                                 | erythema                                                  | Stevens–Johnson-szindróma <sup>b</sup><br>toxicus epidermalis necrolysis <sup>b</sup><br>pemphigoid<br>hólyagos dermatitis<br>szerzett epidermolysis bullosa<br>erythema-tosus oedema <sup>f</sup><br>pseudocellulitis<br>dermatitis<br>ekzema<br>prurigo |                                                            |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                         | kreatinin-clearance csökkenése<br>szérum-kreatininszint emelkedése <sup>e</sup> | vese-elégtelenség<br>glomerularis filtrációs ráta csökkenése                      |                                                                                                                 |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           | nephrogen diabetes insipidus<br>renalis tubularis necrosis |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók       | fáradtság                                                                       | láz<br>fájdalom<br>oedema<br>mellkasi fájdalom<br>nyálkahártyagyulladás           |                                                                                                                 |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                  |                                                                                 | Gamma-glutamil-transzferáz-szint emelkedése                                       |                                                                                                                 |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |                                                                                 |                                                                                   | irradiációs oesophagitis<br>irradiációs pneumonitis                                                             | a besurgázott bőr túlérzékenysége (ún. recall phenomenon) |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |

- <sup>a</sup> neutropeniával és anélkül  
<sup>b</sup> néhány esetben halálos kimenetelű  
<sup>c</sup> időnként a végtagok necrosisához vezet  
<sup>d</sup> légzési elégtelenséggel  
<sup>e</sup> kizárólag ciszplatinnal való kombináció esetén látható  
<sup>f</sup> elsősorban az alsó végtagok esetén

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túladagolás**

A túladagolás jelentett tünetei közé tartoznak a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensoros polyneuropathia és bőrkiütés. A túladagolás várható szövődményei közé tartozik a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia formájában megnyilvánuló csontvelő-suppresszió. 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 daganatellenes szer, amely hatását a sejt replikációja szempontjából alapvető fontosságú folsav-dependens anyagcsere folyamatok megszakításán keresztül fejt ki.

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

#### Klinikai hatásosság

##### *Mesothelioma*

Az EMPHACIS - egy multicentrikus, randomizált, egyszeres vak, III. fázisú vizsgálat - amelyben a 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 B<sub>12</sub>-vitamin kiegészítő kezelést vezettek be a kezelés

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

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

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

Rövidítés: CI = konfidencia intervallum

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

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

#### *NSCLC, második vonalbeli kezelés*

A pemetrexedet docetaxellel összehasonlító, multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálatban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő, előzetes kemoterápiában részesült betegeknél a medián túlélési idő a pemetrexeddel kezelt betegeknél 8,3 hónap volt (vizsgálatba bevont [ITT] populáció n = 283) szemben a 7,9 hónappal a docetaxellel kezelteknél (ITT n = 288). Az előzetes kemoterápia nem tartalmazta a pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának a teljes túlélésre (OS) gyakorolt hatását vizsgálva az elemzés szerint a döntően nem laphámsejtes NSCLC-ben az eredmény a pemetrexed-csoportban volt kedvezőbb a docetaxellel

szemben (n = 399; 9,3 versus 8,0 hónap, korrigált relatív hazard = 0,78; 95%-os CI = 0,61–1,0, p = 0,047), míg a laphámsejtes szövettani típusokban a docetaxel eredménye volt kedvezőbb (n = 172, 6,2 versus 7,4 hónap, korrigált relatív hazard = 1,56; 95%-os CI = 1,08–2,26, p = 0,018). A pemetrexed biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű eltérés a szövettani alcsoportok között.

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

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

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

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

#### *Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC), elsővonalbeli kezelés*

Egy multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálat – amelyben a pemetrexed – ciszplatin- és a gemcitabin – ciszplatin-kezelést hasonlították össze kemoterápiával nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló (III. B vagy IV. stádiumú) nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknek – azt mutatta, hogy a pemetrexed plusz ciszplatin (vizsgálatba bevont populáció n = 862) elérte elsődleges végpontját, és az OS-t 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 (ITT) populáció szolgált. A fő hatásossági végpontok szenzitivitási elemzéseit szintén a protokoll szempontjából minősített (protocol qualified: PQ) populáció értékelésével végezték. A protokoll szempontjából minősített (PQ) populáció értékelésével végzett hatásossági analízisek konzisztensek a vizsgálatba bevont (ITT) populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy a pemetrexed – ciszplatin hatásossága nem rosszabb (non-inferior), mint a gemcitabin – ciszplatin-kezelésé.

A PFS és a teljes válaszarány hasonló volt a kezelési karok között: PFS medián 4,8 hónap pemetrexed –ciszplatin vs. 5,1 hónap gemcitabin – ciszplatin (korrigált relatív hazard 1,04; 95%-os CI 0,94–1,15), teljes válaszarány 30,6% (95%-os CI 27,3–33,9) pemetrexed –ciszplatin vs. 28,2% (95%-os CI 25,0–

31,4) gemcitabin – ciszplatin. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (400/1725 beteget választottak be véletlenszerűen az értékelésbe).

A nem kisesejtos tüdőcarcinoma szövettan OS-ra gyakorolt hatásának elemzése statisztikailag szignifikáns eltéréseket mutatott ki a túlélésben a kezelési karok szerint, lásd az alábbi táblázatban.

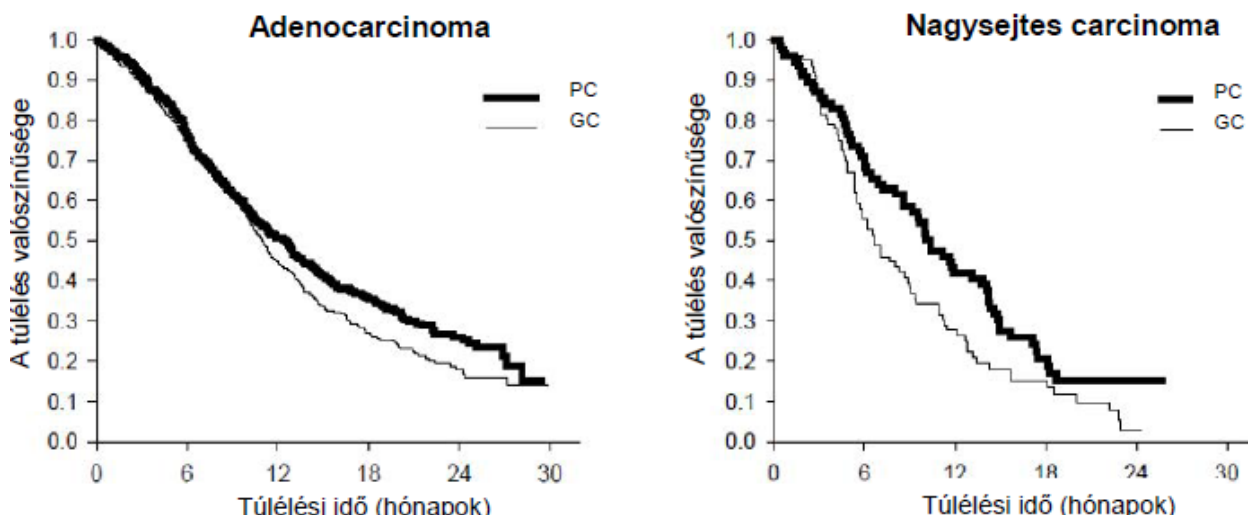
**7. táblázat A pemetrexed + ciszplatin hatásossága a gemcitabin + ciszplatin kombinációval szemben a NSCLC elsővonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.**

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

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

<sup>a</sup> 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 szövettan szerinti teljes túlélés Kaplan—Meier görbéi



Rövidítés: PC =pemetrexed+ciszplatin; GC =gemcitabin+ciszplatin

A pemetrexed plusz ciszplatin biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű 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 erythropoetin/darbopoetin (10,4% vs 18,1%, p<0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% vs. 6,1%, p=0,004) és vaskészítmény (4,3% vs. 7,0%, p=0,021)

alkalmazására volt szüksége.

### *NSCLC, fenntartó kezelés*

#### JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care – BSC) (n = 441) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo + BSC (n= 222) alkalmazásával, a lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) NSCLC-ben 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 páciensek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot a randomizáció időpontjától kezdve az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt a pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt placeboterápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be  $\geq 6$  ciklus pemetrexed-kezelést és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be  $\geq 10$  ciklus pemetrexed-kezelést.

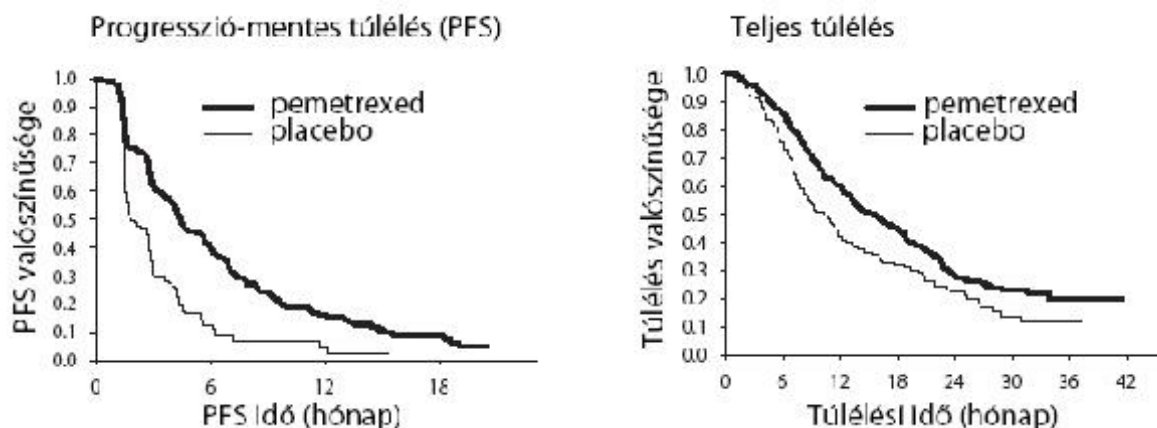
A vizsgálat elérte elsődleges végpontját és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) a pemetrexed-kezelési karon, a placebokarhoz képest (n = 581, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív házárd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

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

Laphámsejtes carcinómában szenvedő betegeknél PFS és OS eredményei nem vetik fel a pemetrexed előnyét placebóval szemben.

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

**JMEN: NSCLC-ben szenvedő betegek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) progresszió-mentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-féle görbéinek összehasonlítása a pemetrexed és a placebo esetén**



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

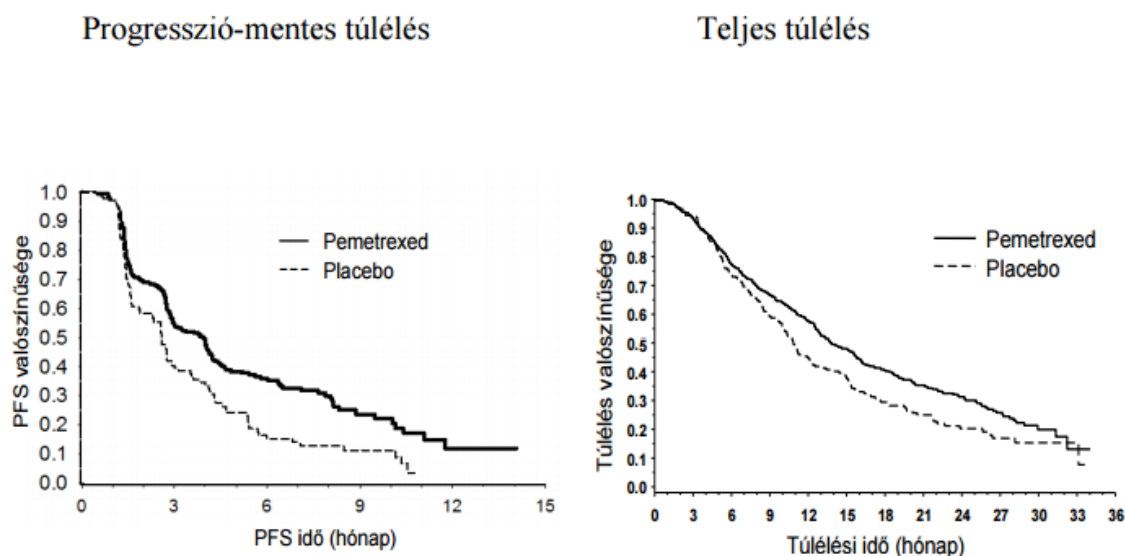
A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, és a pemetrexed-kezelési karon a placebokarhoz képest statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) tekintetében (n = 472, bevont populáció független értékelése; PFS medián-értéke 3,9 hónap illetve 2,6 hónap) (relatív házár = 0,64, 95%-os CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). A betegek radiológiai felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgáló PFS-re vonatkozó megállapításait. A randomizált betegeknek (a pemetrexed+ ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől mérve) a vizsgáló által megállapított PFS medián-értéke 6,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 5,6 hónap a placebokaron (relatív házár = 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 házár = 0,78, 95%-os CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). A végső túlélési analízis idején a pemetrexed-karon a betegek 28,7%-a volt életben vagy kimaradt a követésből, míg a placebokaron 21,7% volt az arány. A pemetrexed relatív terápiás hatása konzisztens volt minden alcsoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és kort), és hasonló volt ahhoz, amit a nem korrigált teljes túlélés- és a PFS-analízisek során észleltek. A pemetrexeddel kezelt betegek 1 éves és 2 éves túlélési aránya 58%, illetve 32%, míg a placebóval 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 volt a placebokaron (relatív hazard = 0,78, 95%-os CI = 0,64-0,96). Azon betegek százaléka, akik a vizsgálatot követően kezelésben részesültek, 64,3% volt a pemetrexed-karon és 71,7% volt a placebokaron.

**PARAMOUNT: A progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) Kaplan-Meier görbéje a pemetrexed folyamatos fenntartó terápia versus placebokezelés 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.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a pemetrexed tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az engedélyezett indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A pemetrexed farmakokinetikai tulajdonságait monoterápiában történő alkalmazását követően 426, különböző szolid daganatban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/m<sup>2</sup>-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban.

### Eloszlás

A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m<sup>2</sup>. Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a pemetrexed körülbelül 81%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A kötődést a különböző mértékű veseelégtelenség nem befolyásolta lényegesen.

### Biotranszformáció

A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban.

### Elimináció

A pemetrexed elsősorban a vizeletben választódik ki, az alkalmazott adag 70-90%-a az adást követő 24 órán belül a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a 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 farmakokinetikai paramétereit a ciszplatin egyidejű adása nem befolyásolja. Az orálisan adott folsav és az intramuscularis B<sub>12</sub>-vitamin pótlás nem befolyásolja a pemetrexed farmakokinetikáját.

#### Linearitás/nem-linearitás

A pemetrexed teljes szisztémás expozíciója (AUC) és maximális plazma koncentrációja a dózissal arányosan nő. A pemetrexed farmakokinetikája változatlan a többszörös kezelési ciklusok során is.

### **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 iv. bolus injekciókkal végzett vizsgálatban here-elváltozásokat (tubuli seminiferi epithelium degenerációt/nekrózist) figyeltek meg. Ez arra utal, hogy a pemetrexed károsíthatja a férfi fertilitást. A női fertilitást nem vizsgálták.

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

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

mannit (E421)

sósav (E507) (a pH beállításához)

trometamol (a pH beállításához)

### **6.2 Inkompatibilitások**

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

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

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

2 év.

#### Elkészített és infúzió beadására kész oldatok

Az utasítás szerint elkészítve a pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai nem tartalmaznak antimikrobiális tartósítószert. A pemetrexed elkészített oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás mellett –24 órán át bizonyítottan megtartották.

A pemetrexed infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás mellett – 21 napon át, 25 °C-on történő tárolás mellett pedig 7 napon át bizonyítottan megtartották. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolási körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolás nem lehet több 24 óránál 2 °C–8 °C-on, kivéve, ha a hígítást kontrollált, és validáltan aszeptikus körülmények között végezték.

#### **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**

20 mm-es klórbutil gumidugóval, és lepattintható, zöld védőlappal ellátott, alumínium kupakkal lezárt I. típusú, átlátszó, 100 mg pemetrexedet tartalmazó injekciós üveg.

Dobozonként 1 injekciós üveget tartalmaz.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

- A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és további hígítását aszeptikus körülmények között kell végezni.
- Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Fresenius Kabi-t tartalmazó injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
- A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 5%-os glükóz oldatos infúzióval 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 termék minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**
- A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tovább kell hígítani 100 ml-re 5%-os glükóz oldatos infúzióval, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
- A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat kompatibilis polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal.
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.
- A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

#### Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során:

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

megfelelően kell kezelni.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Németország

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

EU/1/16/1115/001

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. július 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 21.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy csaknem fehér liofilizált por vagy tömb.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Malignus pleurális mesothelioma

A Pemetrexed Fresenius Kabi ciszplatinnal kombinációban a nem reszekálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallott.

#### Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

#### Adagolás

##### *A Pemetrexed Fresenius Kabi ciszplatinnal kombinációban*

A pemetrexed javasolt adagja 500 mg/m<sup>2</sup> testfelszín (body surface area, BSA) intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatinnal javasolt adagja 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, két óra alatt, körülbelül 30 perccel a pemetrexed infúzió befejezését követően minden 21 napos ciklus első napján. A betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és a szükséges folyadékbevitelről gondoskodni kell a ciszplatinnal adása előtt és/vagy után (lásd 6.2 pont és a ciszplatinnal alkalmazási előírását a speciális adagolásra vonatkozóan).

### *A Pemetrexed Fresenius Kabi monoterápiában*

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

### *Premedikáció*

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

A toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt betegeknél vitaminpótlást is alkalmazni kell (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 dózisát megelőző hét nap alatt, az adagolást folytatni kell a kezelés teljes időtartama alatt, és a pemetrexed utolsó dózisát követően 21 napig. A betegeknek intramuscularisan B<sub>12</sub>-vitamin (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B<sub>12</sub>-vitamin injekciók adhatók a pemetrexeddel azonos napon.

### *Monitorozás*

A pemetrexed-kezelésben részesülő betegeknél minden adag előtt ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a minőségi fehérvérsejtszámot és a thrombocytaszámot. Minden egyes kemoterápia előtt vérvizsgálatot kell végezni a vese- és májfunkció ellenőrzésére. A kemoterápiás ciklus kezdete előtt a betegeknél a következő paraméterek megléte szükséges: abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1500$  sejt/mm<sup>3</sup> és a thrombocytaszám  $\geq 100\,000$  sejt/mm<sup>3</sup>.

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

Az összbilirubin nem haladhatja meg a normál érték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT vagy ASAT) és glutamát-piruvát-transzamináz (GPT vagy ALAT) a normál érték felső határának  $\leq 3,0$ -szorosának kell lennie. A normál érték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz-, GOT- és GPT-érték elfogadható, ha a májban is van daganatátét.

### *Dózismódosítások*

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

| <b>1. táblázat – A Pemetrexed Fresenius Kabira (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat – hematológiai toxicitások</b> |                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrofilszám) $< 500/\text{mm}^3$ és legalacsonyabb thrombocytaszám $\geq 50\,000/\text{mm}^3$                                          | A korábbi (mind a pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 75%-a |
| Legalacsonyabb thrombocytaszám $< 50\,000/\text{mm}^3$ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül                                                                           | A korábbi (mind a pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 75%-a |
| Legalacsonyabb thrombocytaszám $< 50\,000/\text{mm}^3$ vérzéssel <sup>a</sup> , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül                                                  | A korábbi (mind a pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 50%-a |

<sup>a</sup> A kritériumok megfelelnek a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; A nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai; 2.0 verzió; NCI 1998) szerinti  $\geq$ CTC 2. fokú

vérzés definíciójának

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

| <b>2. táblázat - A Pemetrexed Fresenius Kabira (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem-hematológiai toxicitások<sup>a,b</sup></b> |                                               |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                        | <b>A pemetrexed dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>A ciszplatin dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Bármilyen 3. vagy 4. fokú toxicitás a mucosistist kivéve                                                                                                                               | A korábbi adag 75%-a                          | A korábbi adag 75%-a                          |
| Kórházi kezelést szükségessé tevő hasmenés (a fokozattól függetlenül) vagy 3. illetve 4. fokú hasmenés.                                                                                | A korábbi adag 75%-a                          | A korábbi adag 75%-a                          |
| 3. vagy 4. fokú mucositis                                                                                                                                                              | A korábbi adag 50%-a                          | A korábbi adag 100%-a                         |

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

<sup>b</sup> A neurotoxicitást kivéve

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

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

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

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

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

A klinikai vizsgálatokban nem találtak arra vonatkozó adatot, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél fokozott lenne a 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 Fresenius Kabinak gyermekek esetén malignus pleurális mesothelioma és nem kissejtes tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

*Vesekárosodásban szenvedő betegek (a standard cockcroft és gault képlet vagy a Tc99m-DPTA-val mért glomeruláris filtrációs ráta segítségével számított szérum clearance módszer alapján)*

A pemetrexed döntően változatlan formában ürül ki a vesén keresztül. A klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknek  $\geq 45$  ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, nem volt szükség az adagolás

más módosítására, mint ami minden betegnél 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 SGOT, 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 a transzaminázok értéke magasabb a normálérték felső határának 3,0-szorosánál (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy magasabb a normálérték felső határának 5,0-szörösénél (májmetasztázisok jelenléte esetén).

#### Az alkalmazás módja

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

A Pemetrexed Fresenius Kabi felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket, valamint a Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazás előtti feloldásra és hígításra 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 neutrofilszám (ANC) vissza nem tér  $\geq 1500$  sejt/mm<sup>3</sup> fölé és a thrombocytaszám vissza nem tér  $\geq 100\ 000$  sejt/mm<sup>3</sup> értékre. A további ciklusok során szükséges dóziscsökkentés a korábbi ciklusoknál észlelt legalacsonyabb ANC értéken, thrombocytaszámon és maximális nem-hematológiai toxicitáson alapul (lásd 4.2 pont).

Kiseb toxicitásról, valamint a 3.-4. fokú hematológiai és nem-hematológiai toxicitás (mint amilyen a neutropenia, a lázas neutropenia és a 3.-4. fokú neutropéniával járó fertőzések) kialakulásának csökkenéséről számoltak be, ha a betegeket előzetesen folsavval és B<sub>12</sub>-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsav és B<sub>12</sub>-vitamin szedését kell javasolni (lásd 4.2 pont). Bőrreakciók jelentkezéséről számoltak be azoknál a betegeknél, akiket nem kezelték előzetesen kortikoszteroiddal. Az előzetes dexametazon (vagy azzal ekvivalens) kezelés csökkentheti a bőrreakciók incidenciáját és súlyosságát (lásd 4.2 pont).

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

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegek kerüljék a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), mint az ibuprofén, és az



acetilszalicilsav (> 1,3 g naponta) szedését a pemetrexed alkalmazása előtt 2 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig (lásd 4.5 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő, pemetrexed-kezelésre alkalmas betegeknél a hosszú felezési idejű NSAID-ok szedését a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően 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 stabil volt a harmadik térben lévő folyadék, nem mutatott ki különbséget a pemetrexed dózishoz normalizált plazmakoncentrációiban vagy clearance-ében azokhoz a betegekhez képest, akiknél nem volt folyadékgyülem a harmadik térben. Így a harmadik térben lévő folyadékgyülem leszívása a pemetrexed-kezelés előtt megfontolandó, de nem feltétlenül szükséges.

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

Nem gyakran súlyos cardiovascularis eseményekről (köztük myocardialis infarctus és cerebrovascularis történések) számoltak be a pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok ideje alatt, többnyire más cytotoxikus 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 vakcinák egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.3 és 4.5 pontok).

A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. A szexuálisan érett férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés alatt és azt követően 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 keressenek fel spermatárolásra vonatkozó tanácsadást.

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 részesültek sugárkezelésben. Ezekre a betegekre különös figyelmet kell fordítani, és elővigyázatosság szükséges egyéb radioszenzitivizáló hatású anyagok használata esetén.

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

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

A pemetrexed főként a vesén keresztül ürül ki változatlan formában, tubuláris szekréciót, és kisebb mértékben glomeruláris filtrációt követően. A nefrotoxikus gyógyszerek (pl. aminoglikozidok, kacsdiuretikumok, platina vegyületek, ciklosporin) egyidejű adása potenciálisan késleltetheti a

pemetrexed clearance-ét. Ezt a kombinációt elővigyázatosan kell alkalmazni. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan monitorozni kell.

A pemetrexed OAT3- (szervesanoion-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 betegekben (kreatinin-clearance  $\geq 80$  ml/perc) a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok, mint az ibuprofén  $> 1600$  mg/nap) nagy adagjai és az acetilszalicilsav nagyobb adagban ( $\geq 1,3$  g naponta) csökkentheti a pemetrexed eliminációját és ennek következtében növelheti a pemetrexeddel kapcsolatos mellékhatások előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegekben (kreatinin-clearance  $\geq 80$  ml/perc) óvatosság szükséges NSAID-ok vagy acetilszalicilsav nagyobb adagjainak pemetrexeddel együttes alkalmazásakor.

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

A hosszabb felezési idejű NSAID-okkal (mint a piroxicám vagy rofecoxib) való esetleges interakcióra vonatkozó adatok hiányában enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő 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 ellenőrizni kell a toxicitást, különösen a myelosuppressiót és a gastrointestinalis toxicitást.

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

Minden citotoxikus szer esetében gyakori kölcsönhatások

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

Együttes alkalmazás ellenjavallt: Sárgaláz 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. Inaktív 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 reprodukív 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 az anyatejbe, és a szoptatott gyermekre 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 keressenek fel spermátörölésre vonatkozó tanácsadást.

## **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 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: myelosuppressio - amely anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg-, és a gastrointestinalis toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, a transzaminázértékek emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, kiütés, infekció/szepszis és neuropathia. A ritkán látott események közé tartozik a Stevens–Johnson-szindróma és a toxicus epidermális necrolysis.

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

A mellékhatások a MedDRA által javasolt szervrendszeri kategóriánként vannak feltüntetve. A gyakorisági kategóriák az alábbi megállapodás szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$  és  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  és  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$  és  $< 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben lettek feltüntetve.

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

| Szervrendszer (MedDRA)                                          | Nagyon gyakori                                            | Gyakori                                                                                                                               | Nem gyakori                                                                             | Ritka                          | Nagyon ritka         | Nem ismert |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                       | infekció <sup>a</sup><br>pharyngitis                      | sepsis <sup>b</sup>                                                                                                                   |                                                                                         |                                | dermo-hypodermatitis |            |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | neutropenia<br>leukopenia<br>haemoglobin-szint csökkenése | láz<br>neutropenia<br>thrombocyta-szám 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<br>perifériás motoros neuropathia<br>perifériás szenzoros neuropathia<br>szédülés                                      | acut cerebrovasculáris esemény<br>ischaemiás stroke<br>intracranialis vérzés            |                                |                      |            |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            |                                                           | conjunctivitis<br>szemszárazság<br>fokozott könnyezés<br>keratoconjunctivitis sicca<br>szemhéj oedema<br>a szem felszínének betegsége |                                                                                         |                                |                      |            |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                           | szívelégtelenség<br>arrhythmia                                                                                                        | angina myocardialis<br>infarctus coronaria<br>betegség<br>supraventricularis arrhythmia |                                |                      |            |
| Érbetegségek és tünetek                                         |                                                           |                                                                                                                                       | perifériás ischaemia <sup>c</sup>                                                       |                                |                      |            |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                           |                                                                                                                                       | pulmonalis embolizáció<br>interstitialis pneumonitis <sup>bd</sup>                      |                                |                      |            |

| Szervrendszer (MedDRA)                                         | Nagyon gyakori                                                                  | Gyakori                                                                           | Nem gyakori                                                                                                     | Ritka                                                     | Nagyon ritka                                                                                                                                                                                                                                              | Nem ismert                                                 |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                         | stomatitis<br>étvágytalanság<br>hányás<br>hasmenés<br>hányinger                 | emésztési zavar<br>székrekedés<br>hasi fájdalom                                   | rectalis vérzés<br>gastrointestinalis vérzés<br>intestinalis perforáció<br>oesophagitis<br>colitis <sup>e</sup> |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                         |                                                                                 | SGPT (ALAT)-szint emelkedése<br>SGOT (ASAT)-szint emelkedése                      |                                                                                                                 | hepatitis                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei             | bőrkiütés<br>bőrhámlás                                                          | hyperpigmentatio<br>viszketés<br>erythema<br>multiforme<br>hajhullás<br>urticaria |                                                                                                                 | erythema                                                  | Stevens–Johnson-szindróma <sup>b</sup><br>toxicus epidermalis necrolysis <sup>b</sup><br>pemphigoid<br>hólyagos dermatitis<br>szerzett epidermolysis bullosa<br>erythema-tosus oedema <sup>f</sup><br>pseudocellulitis<br>dermatitis<br>ekzema<br>prurigo |                                                            |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                         | kreatinin-clearance csökkenése<br>szérum-kreatininszint emelkedése <sup>e</sup> | vese-elégtelenség<br>glomerularis filtrációs ráta csökkenése                      |                                                                                                                 |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           | nephrogen diabetes insipidus<br>renalis tubularis necrosis |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók       | fáradtság                                                                       | láz<br>fájdalom<br>oedema<br>mellkasi fájdalom<br>nyálkahártyagyulladás           |                                                                                                                 |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                  |                                                                                 | Gamma-glutamil-transzferázszint emelkedése                                        |                                                                                                                 |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |                                                                                 |                                                                                   | irradiációs oesophagitis<br>irradiációs pneumonitis                                                             | a besurgázott bőr túlérzékenysége (ún. recall phenomenon) |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |

- <sup>a</sup> neutropeniával és anélkül
- <sup>b</sup> néhány esetben halálos kimenetelű
- <sup>c</sup> időnként a végtagok necrosisához vezet
- <sup>d</sup> légzési elégtelenséggel
- <sup>e</sup> kizárólag ciszplatinnal való kombináció esetén látható
- <sup>f</sup> elsősorban az alsó végtagok esetén

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

## **4.9 Túladagolás**

A túladagolás jelentett tünetei közé tartoznak a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensoros polyneuropathia és 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 daganatellenes szer, amely hatását a sejt replikációja szempontjából alapvető fontosságú folsav-dependens anyagcsere folyamatok megszakításán keresztül fejti ki.

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

#### Klinikai hatásosság

##### *Mesothelioma*

Az EMPHACIS - egy multicentrikus, randomizált, egyszeres vak, III. fázisú vizsgálat - amelyben a 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-kezelésben részesülők.

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

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

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

Rövidítés: CI = konfidencia intervallum

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

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

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

A pemetrexedet docetaxellel összehasonlító, multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálatban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő, előzetes kemoterápiában részesült betegeknél a medián túlélési idő a pemetrexeddel kezelt betegeknél 8,3 hónap volt (vizsgálatba bevont [ITT] populáció n = 283) szemben a 7,9 hónappal a docetaxellel kezelteknél (ITT n = 288). Az előzetes kemoterápia nem tartalmazta a pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának a OS-ra 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 hazárd = 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 hazárd = 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 (OS progressziómentes túlélés (PFS)) hasonlóak a korábban docetaxellel előkezelt (n=41) és korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (n=540) betegeknek.

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

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

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

### NSCLC, elsővonalbeli kezelés

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

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

A PFS és a teljes válaszarány hasonló volt a kezelési karok között: PFS medián 4,8 hónap pemetrexed –ciszplatin vs. 5,1 hónap gemcitabin – ciszplatin (korrigált relatív hazárd 1,04; 95%-os CI 0,94–1,15),



teljes válaszarány 30,6% (95%-os CI 27,3–33,9) pemetrexed –ciszplatin vs. 28,2% (95%-os CI 25,0–31,4) gemcitabin – ciszplatin. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (400/1725 beteget választottak be véletlenszerűen az értékelésbe).

A nem kisesejtos tüdőcarcinoma szövettan OS-ra gyakorolt hatásának elemzése statisztikailag szignifikáns eltéréseket mutatott ki a túlélésben a kezelési karok szerint, lásd az alábbi táblázatban.

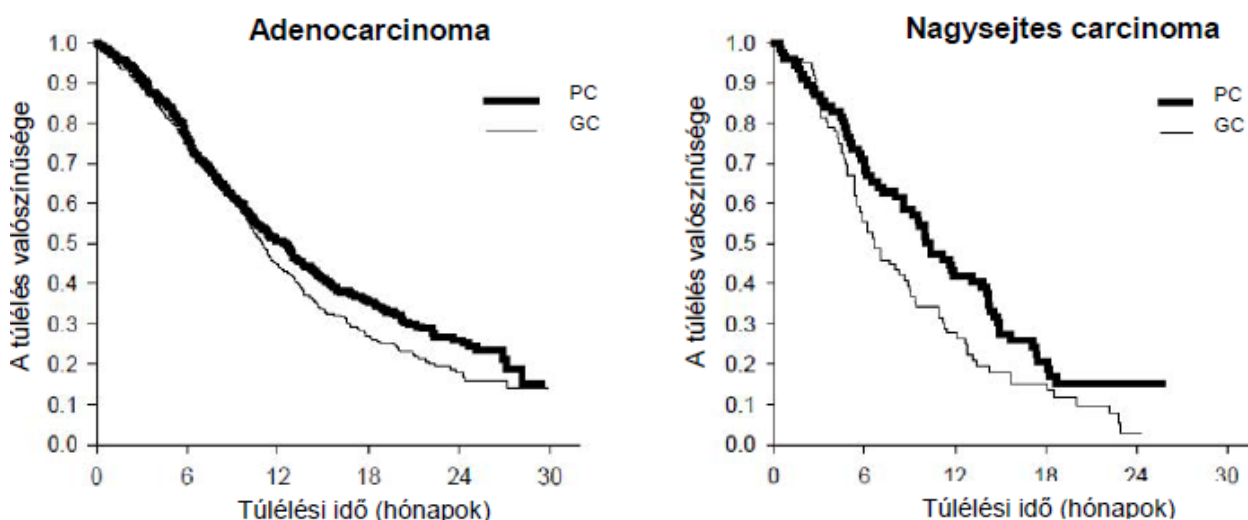
**7. táblázat A pemetrexed + ciszplatin hatásossága a gemcitabin + ciszplatin kombinációval szemben a NSCLC elsővonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.**

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

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

<sup>a</sup> 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 szövettan szerinti OS Kaplan—Meier görbái



Rövidítés: PC =pemetrexed+ciszplatin; GC =gemcitabin+ciszplatin

A pemetrexed plusz ciszplatin biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű 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 erythropoetin/darbopoetin (10,4% vs 18,1%,  $p<0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1% vs. 6,1%,  $p=0,004$ ) és vaskészítmény (4,3% vs. 7,0%,  $p=0,021$ ) alkalmazására volt szüksége.

#### *NSCLC, fenntartó kezelés:*

##### *JMEN-vizsgálat*

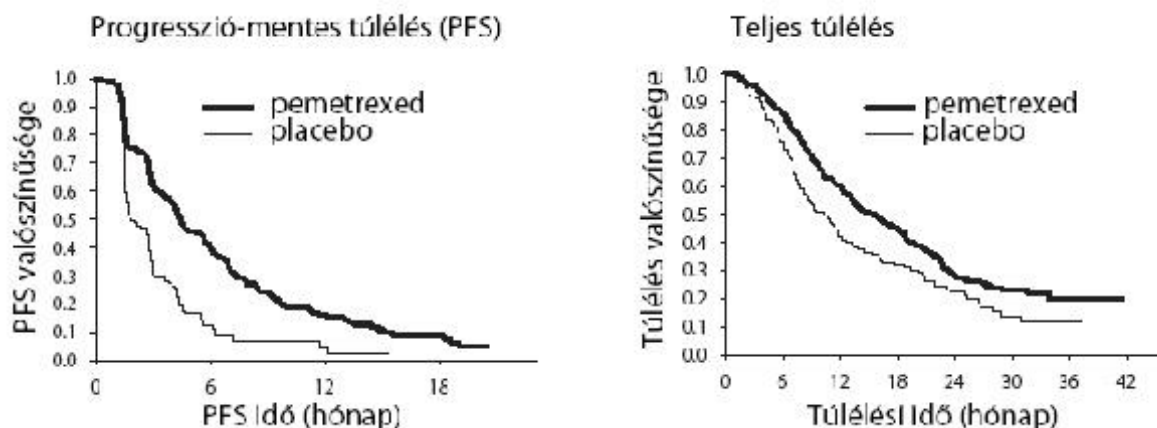
Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care – BSC) ( $n = 441$ ) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo + BSC ( $n= 222$ )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

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

Más pemetrexed-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is az NSCLC szövettani típusa szerinti különbséget észleltek a hatásosságban. Nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) ( $n=430$ , populáció független értékelése) a medián PFS 4,4 hónap volt a pemetrexed-karon és 1,8 hónap a placebokaron, relatív hazard = 0,47, 95%-os CI: 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ . Nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) ( $n=481$ ) a medián teljes túlélés 15,5 hónap volt a pemetrexed-karon és 10,3 hónap a placebokaron (relatív hazard = 0,71, 95%-os CI: 0,56-0,88,  $p=0,002$ ). Az indukciós kezelési fázist is figyelembe véve, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével, a nem kissejtes tüdőrákos betegek medián teljes túlélési ideje 18,6 hónap volt a pemetrexed-karon és 13,6 hónap volt a placebokaron (relatív hazard = 0,71, 95%-os CI: 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ). Laphámsejtes carcinomában szenvedő betegeknél progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) eredményei nem vetik fel a pemetrexed előnyét placebóval szemben.

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

**JMEN: Nem kisesejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) PFS és OS JMEN Kaplan–Meier-féle görbéinek összehasonlítása a pemetrexed és a placebo esetén**



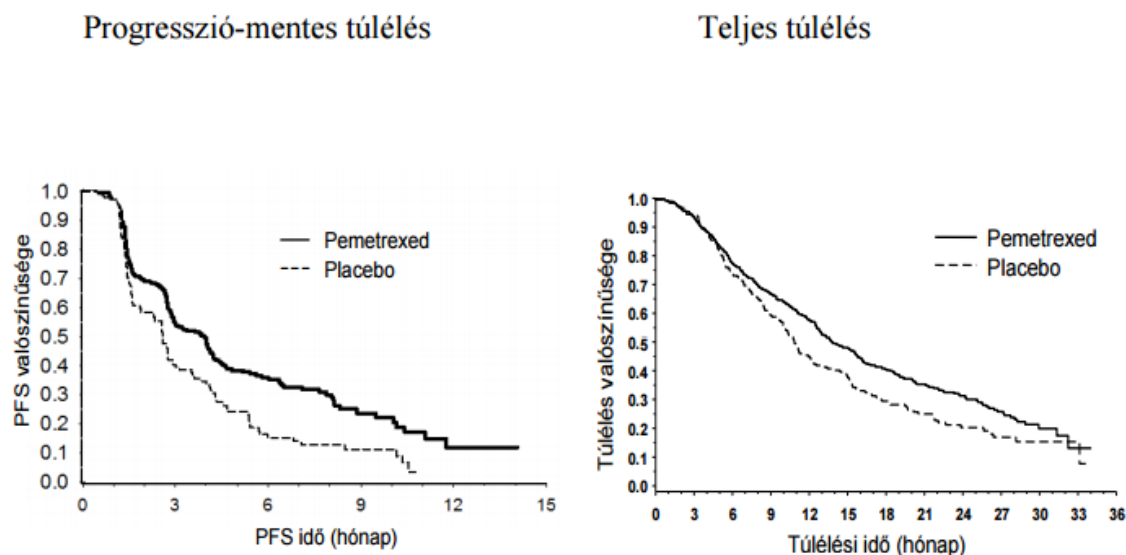
Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care – BSC) (n = 359) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC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

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, és a pemetrexed-kezelési karon a placebokarhoz képest statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) tekintetében (n = 472, bevont populáció független értékelése; PFS medián-értéke 3,9 hónap illetve 2,6 hónap) (relatív házár = 0,64, 95%-os CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). A betegek radiológiai felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgáló PFS-re vonatkozó megállapításait. A randomizált betegeknek (a pemetrexed+ ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől mérve) a vizsgáló által megállapított PFS medián-értéke 6,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 5,6 hónap a placebokaron (relatív házár = 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 házár = 0,78, 95%-os CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). A végső túlélési analízis idején a pemetrexed-karon a betegek 28,7%-a volt életben vagy kimaradt a követésből, míg a placebokaron 21,7% volt az arány. A pemetrexed relatív terápiás hatása konzisztens volt minden alcsoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és kort), és hasonló volt ahhoz, amit a nem korrigált teljes túlélés- és a PFS-analízisek során észleltek. A pemetrexeddel kezelt betegek 1 éves és 2 éves túlélési aránya 58%, illetve 32%, míg a placebóval 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 volt a placebokaron (relatív hazard = 0,78, 95%-os CI = 0,64-0,96). Azon betegek százaléka, akik a vizsgálatot követően kezelésben részesültek, 64,3% volt a pemetrexed-karon és 71,7% volt a placebokaron.

**PARAMOUNT: A PFS és az OS Kaplan-Meier görbéje a pemetrexed folyamatos fenntartó terápia versus placebokezelés 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.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a pemetrexed tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az engedélyezett indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A pemetrexed farmakokinetikai tulajdonságait monoterápiában történő alkalmazását követően 426, különböző szolid daganatban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/m<sup>2</sup>-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban.

#### Eloszlás

A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m<sup>2</sup>. Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a pemetrexed körülbelül 81%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A kötődést a különböző mértékű veseelégtelenség nem befolyásolta lényegesen.

#### Biotranszformáció

A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban.

#### Elimináció

A pemetrexed elsősorban a vizeletben választódik ki, az alkalmazott adag 70-90%-a az adást követő 24 órán belül a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a 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 farmakokinetikai paramétereit a ciszplatin egyidejű adása nem befolyásolja. Az orálisan adott folsav és az intramuscularis B<sub>12</sub>-vitamin pótlás nem befolyásolja a pemetrexed farmakokinetikáját.

#### Linearitás/nem-linearitás

A pemetrexed teljes szisztémás expozíciója (AUC) és maximális plazma koncentrációja a dózissal arányosan nő. A pemetrexed farmakokinetikája változatlan a többszörös kezelési ciklusok során is.

### **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 kutya 9 hónapon keresztül iv. bolus injekciókkal végzett vizsgálatban here-elváltozásokat (tubuli seminiferi epithelium degenerációt/nekrózist) figyeltek meg. Ez arra utal, hogy a pemetrexed károsíthatja a férfi fertilitást. A női fertilitást nem vizsgálták.

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

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

mannit (E421))  
sósav (E507) (a pH beállításához)  
trometamol (a pH beállításához)

### **6.2 Inkompatibilitások**

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

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

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

2 év.

#### Elkészített és infúzió beadására kész oldatok

Az utasítás szerint elkészítve a pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai nem tartalmaznak antimikrobiális tartósítószert. A pemetrexed elkészített oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás mellett –24 órán át bizonyítottan megtartották.

A pemetrexed infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő

tárolás mellett –21 napon át, 25 °C-on történő tárolás mellett pedig 7 napon át bizonyítottan megtartották. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolási körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolás nem lehet több 24 óránál 2 °C–8 °C-on, kivéve, ha a hígítást kontrollált, és validáltan aszeptikus körülmények között végezték.

#### **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**

20 mm-es klórbutil gumidugóval, és lepattintható, kék védőlappal ellátott, alumínium kupakkal lezárt I. típusú, átlátszó, 500 mg pemetrexedet tartalmazó injekciós üveg.  
Dobozonként 1 injekciós üveget tartalmaz.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

- A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és további hígítását aszeptikus körülmények között kell végezni.
- Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Fresenius Kabi-t tartalmazó injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
- Az 500 mg-os injekciós üveget 20 ml 5%-os glükóz oldatos infúzióval 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 termék minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**
- A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tovább kell hígítani 100 ml-re 5%-os glükóz oldatos infúzióval, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
- A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat kompatibilis polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal.
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.
- A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

#### **Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során:**

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

megfelelően kell kezelni.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Németország

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

EU/1/16/1115/002

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. július 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 21.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

100 mg pemetrexed (pemetrexed-diacid formájában) 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

500 mg pemetrexed (pemetrexed-diacid formájában) 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

1000 mg pemetrexed (pemetrexed-diacid formájában) 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

### Ismert hatású segédanyag:

964 mg hidroxipropil-betadex 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

4820 mg hidroxipropil-betadex 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

9640 mg hidroxipropil-betadex 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

A koncentrátum egy színtelen vagy halványsárga vagy zöldessárga színű oldat.

pH: 6,8-7,8

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Malignus pleurális mesothelioma

A Pemetrexed Fresenius Kabi ciszplatinnal kombinációban a nem reszekálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallott.

#### Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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



## 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

### Adagolás

#### *A Pemetrexed Fresenius Kabi ciszplatinnal kombinációban*

A Pemetrexed Fresenius Kabi javasolt adagja 500 mg/m<sup>2</sup> testfelszín (body surface area, BSA) intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatin javasolt adagja 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, két óra alatt, körülbelül 30 perccel a pemetrexed infúzió befejezését követően minden 21 napos ciklus első napján. A betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és a szükséges folyadékbevitelről gondoskodni kell a ciszplatin adása előtt és/vagy után (lásd 6.2 pont és a ciszplatin alkalmazási előírását a speciális adagolásra vonatkozóan).

#### *A Pemetrexed Fresenius Kabi monoterápiában*

A nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél a Pemetrexed Fresenius Kabi javasolt adagja 500 mg/m<sup>2</sup> BSA, intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján.

#### *Premedikáció*

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

A toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt betegeknél vitaminpótlást is alkalmazni kell (lásd 4.4 pont). A betegeknak naponta kell szedni szájon át folsavat vagy folsav-tartalmú multivitamint (350-1000 mikrogramm). Legalább öt adag folsavat kell a betegeknak bevenni a pemetrexed első dózisát megelőző hét nap alatt, az adagolást folytatni kell a kezelés teljes időtartama alatt, és a pemetrexed utolsó dózisát követően 21 napig. A betegeknak intramuscularisan B<sub>12</sub>-vitamint (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B<sub>12</sub>-vitamin injekciók adhatók a pemetrexeddel azonos napon.

#### *Monitorozás*

A pemetrexed-kezelésben részesülő betegeknél minden adag előtt ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a minőségi fehérvérsejtszámot és a thrombocytaszámot. Minden egyes kemoterápia előtt vérvizsgálatot kell végezni a vese- és májfunkció ellenőrzésére. A kemoterápiás ciklus kezdete előtt a betegeknél a következő paraméterek megléte szükséges: abszolút neutrofilszám (ANC)  $\geq 1500$  sejt/mm<sup>3</sup> és a thrombocytaszám  $\geq 100\,000$  sejt/mm<sup>3</sup>.

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

Az összbilirubin nem haladhatja meg a normál érték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT vagy ASAT) és glutamát-piruvát-transzamináz (GPT vagy ALAT) a normál érték felső határának  $\leq 3,0$ -szorosának kell lennie. A normál érték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz-, GOT- és GPT-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.

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

<sup>a</sup> 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 Fresenius Kabi alkalmazását le kell állítani, amíg a toxicitás foka a kezelés előtti szintre vagy az alá csökken. A kezelést a 2. táblázatban található irányelvek alapján kell folytatni.

| <b>2. táblázat - A Pemetrexed Fresenius Kabira (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem-hematológiai toxicitások<sup>a,b</sup></b> |                                               |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                        | <b>A pemetrexed dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>A ciszplatin dózisa (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| 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. illetve 4. fokú hasmenés.                                                                                | A korábbi adag 75%-a                          | A korábbi adag 75%-a                          |
| 3. vagy 4. fokú mucositis                                                                                                                                                              | A korábbi adag 50%-a                          | A korábbi adag 100%-a                         |

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

<sup>b</sup> A neurotoxicitást kivéve

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

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

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

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

## Különleges betegcsoportok

### *Idősek*

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

### *Gyermekek és serdülők*

A Pemetrexed Fresenius Kabinak gyermekek esetén malignus pleurális mesothelioma és nem kissejtes tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

*Vesekárosodásban szenvedő betegek* (a standard Cockcroft és Gault képlet vagy a Tc99m-DPTA-val mért glomeruláris filtrációs ráta segítségével számított szérumszűrési sebesség alapján):

A pemetrexed döntően változatlan formában ürül ki a vesén keresztül. A klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknel, akiknek  $\geq 45$  ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, nem volt szükség az adagolás más módosítására, mint ami minden betegnél 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 betegeknel nem javasolt (lásd 4.4 pont).

### *Májkárosodásban szenvedő betegek:*

Nem találtak összefüggést az SGOT, 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 a transzaminázok értéke magasabb a normálérték felső határának 3,0-szorosánál (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy magasabb a normálérték felső határának 5,0-szörösénél (májmetasztázisok jelenléte esetén).

## Az alkalmazás módja

A Pemetrexed Fresenius Kabiintravénás alkalmazásra való. A Pemetrexed Fresenius Kabi 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján.

A Pemetrexed Fresenius Kabi felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket, valamint a Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazás előtti feloldásra és hígításra 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 betegeknel a kezelés alatt figyelemmel kell kísérni a myelosuppressiót és a pemetrexed nem adható a betegeknek addig, amíg az abszolút neutrofilszám (ANC) vissza nem tér  $\geq 1500$  sejt/mm<sup>3</sup> fölé és a thrombocytaszám vissza nem tér  $\geq 100\,000$  sejt/mm<sup>3</sup> értékre. A további ciklusok során szükséges dóziscsökkentés a korábbi ciklusoknál észlelt legalacsonyabb ANC értéken, thrombocytaszámon és maximális nem-hematológiai toxicitáson alapul (lásd 4.2 pont).

Kisebbségi toxicitásról, valamint a 3.-4. fokú hematológiai és nem-hematológiai toxicitás (mint amilyen a neutropenia, a lázas neutropenia és a 3.-4. fokú neutropéniával járó fertőzések) kialakulásának csökkenéséről számoltak be, ha a betegeket előzetesen folsavval és B<sub>12</sub>-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsav és B<sub>12</sub>-vitamin szedését kell javasolni (lásd 4.2 pont).

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

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

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

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

Vesét érintő súlyos mellékhatásokat, köztük akut veseelégtelenséget jelentettek, pemetrexed monoterápia vagy pemetrexed és egyéb kemoterápiás szer együttes alkalmazása esetén. Sok olyan betegnél, akinél ezek előfordultak, megtalálhatók voltak a vesét érintő mellékhatások kialakulásának rizikófaktorai, beleértve a dehidrációt, vagy az előzetesen fennálló magas vérnyomást vagy diabéteszt. A pemetrexed forgalomba hozatala után önmagában vagy más kemoterápiás szerrel együtt végzett alkalmazás esetén nephrogen diabétesz insipidus és renális 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 diabétesz insipidus jelei és tünetei (pl. hypernatraemia).

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

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

Nem gyakran súlyos cardiovascularis eseményekről (köztük myocardialis infarctus és cerebrovascularis történések) számoltak be a pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok ideje alatt, többnyire más cytotoxikus 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 vakcinák egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.3 és 4.5 pontok).

A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. A szexuálisan érett férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés alatt és azt követően 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 keressenek fel spermatárolásra vonatkozó tanácsadást.

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 részesültek sugárkezelésben. Ezekre a betegekre különös figyelmet kell fordítani, és elővigyázatosság szükséges egyéb radioszenzitíváló hatású anyagok használata esetén.

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

Közepesen súlyos vagy súlyos vesefunkciós zavarban szenvedő betegeknél előfordulhat ciklodextrin akkumuláció.

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

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

A pemetrexed OAT3- (szervesanoion-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 betegekben (kreatinin-clearance  $\geq 80$  ml/perc) a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok, mint az ibuprofén  $> 1600$  mg/nap) nagy adagjai és az acetilszalicilsav nagyobb adagban ( $\geq 1,3$  g naponta) csökkentheti a pemetrexed eliminációját és ennek következtében növelheti a pemetrexeddel kapcsolatos mellékhatások előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegekben (kreatinin-clearance  $\geq 80$  ml/perc) óvatosság szükséges NSAID-ok vagy acetilszalicilsav nagyobb adagjainak pemetrexeddel együttes alkalmazásakor.

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

A hosszabb felezési idejű NSAID-okkal (mint a piroxikám vagy rofekoxib) való esetleges interakcióra vonatkozó adatok hiányában enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő 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 ellenőrizni kell a toxicitást, különösen a myelosuppressiót és a gastrointestinalis toxicitást.

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

Minden citotoxikus szer esetében gyakori kölcsönhatások:

Mivel a thrombosis kockázata minden daganatos betegnél fokozott, az antikoaguláns kezelés alkalmazása gyakori. Az alvadási státusz egyénenként nagyon változó a betegség ideje alatt, továbbá

kölcsönhatás lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, ezért gyakrabban kell ellenőrizni az INR-t (International Normalised Ratio, nemzetközi normalizált arány), ha úgy döntenek, hogy a beteget orális antikoagulánssal kezelik.

Együttes alkalmazás ellenjavallt: Sárgaláz 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. Inaktív 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 reprodukív 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 az anyatejbe, és a szoptatott gyermekekre kifejtett mellékhatások nem zárhatók ki. A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

##### Termékenység

Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt keressenek fel spermátörölésre vonatkozó tanácsadást.

#### **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 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: myelosuppressio - amely anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg-, és a gastrointestinalis toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, a transzaminázértékek emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, kiütés, infekció/szepszis és neuropathia. A ritkán látott események közé tartozik a Stevens–Johnson-szindróma és a toxicus epidermális necrolysis.

## A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

A mellékhatások a MedDRA által javasolt szervrendszeri kategóriáinként vannak feltüntetve. A gyakorisági kategóriák az alábbi megállapodás szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$  és  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  és  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000$  és  $< 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben lettek feltüntetve.

**4. táblázat Valamennyi fokozatú mellékhatás gyakorisága az ok-okozati összefüggéstől függetlenül a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatokból: JMEI (pemetrexed vs. docetaxel), JMDB (pemetrexed és ciszplatín versus gemcitabín 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 <sup>a</sup><br>pharyngitis                      | sepsis <sup>b</sup>                               |              |                                | dermo-hypodermatitis |            |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | neutropenia<br>leukopenia<br>haemoglobin-szint csökkenése | láz<br>neutropenia<br>thrombocyta-szám csökkenése | pancytopenia | autoimmun haemolyticus anaemia |                      |            |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                    |                                                           | túlérzékenység                                    |              | anaphylaxiás sokk              |                      |            |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek       |                                                           | dehidráció                                        |              |                                |                      |            |

| Szervrendszer<br>(MedDRA)                                                   | Nagyon gyakori                                                  | Gyakori                                                                                                                                                | Nem gyakori                                                                                                           | Ritka     | Nagyon ritka | Nem ismert |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|------------|
| Idegrendszeri<br>betegségek és<br>tünetek                                   |                                                                 | ízérzés zavara<br>perifériás<br>motoros<br>neuropathia<br>perifériás<br>szenzoros<br>neuropathia<br>szédülés                                           | acut<br>cerebrovascula-<br>ris esemény<br>ischaemiás<br>stroke<br>intracranialis<br>vérzés                            |           |              |            |
| Szembetegségek és<br>szemészeti tünetek                                     |                                                                 | conjunctivitis<br>szemszárazság<br>fokozott<br>könnyezés<br>keratoconjunc-<br>tivitis sicca<br>szemhéj<br>oedema<br>a szem<br>felszínének<br>betegsége |                                                                                                                       |           |              |            |
| Szívbetegségek és a<br>szívvel kapcsolatos<br>tünetek                       |                                                                 | szívelégtelen-<br>ség<br>arrhythmia                                                                                                                    | angina<br>myocardialis<br>infarctus<br>coronaria<br>betegség<br>supraventricula-<br>ris arrhythmia                    |           |              |            |
| Érbetegségek és<br>tünetek                                                  |                                                                 |                                                                                                                                                        | perifériás<br>ischaemia <sup>c</sup>                                                                                  |           |              |            |
| Légzőrendszeri,<br>mellkasi és<br>mediastinalis<br>betegségek és<br>tünetek |                                                                 |                                                                                                                                                        | pulmonalis<br>embolizáció<br>interstitialis<br>pneumonitis <sup>bd</sup>                                              |           |              |            |
| Emésztőrendszeri<br>betegségek és<br>tünetek                                | stomatitis<br>étvágytalanság<br>hányás<br>hasmenés<br>hányinger | emésztési<br>zavar<br>székrekedés<br>hasi fájdalom                                                                                                     | rectalis vérzés<br>gastrointestinalis<br>vérzés<br>intestinalis<br>perforáció<br>oesophagitis<br>colitis <sup>e</sup> |           |              |            |
| Máj- és<br>epebetegségek,<br>illetve tünetek                                |                                                                 | SGPT<br>(ALAT)-szint<br>emelkedése<br>SGOT<br>(ASAT)-szint<br>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<br>bőrhámlás                                                                | hyperpigmentatio<br>viszketés<br>erythema<br>multiforme<br>hajhullás<br>urticaria |                                                           | erythema                                                     | Stevens–Johnson-szindróma <sup>b</sup><br>toxicus<br>epidermalis<br>necrolysis <sup>b</sup><br>pemphigoid<br>hólyagos<br>dermatitis<br>szerzett<br>epidermolysis<br>bullosa<br>erythema-tosus oedema <sup>f</sup><br>pseudocellulitis<br>dermatitis<br>ekzema<br>prurigo |                                                                        |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                         | kreatinin-clearance<br>csökkenése<br>szérum-kreatininszint<br>emelkedése <sup>e</sup> | vese-elégtelenség<br>glomerularis<br>filtrációs ráta<br>csökkenése                |                                                           |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                          | nephrogen<br>diabetes<br>insipidus<br>renalis<br>tubularis<br>necrosis |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók       | fáradtság                                                                             | láz<br>fájdalom<br>oedema<br>mellkasi<br>fájdalom<br>nyálkahártyagyulladás        |                                                           |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                        |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                  |                                                                                       | Gamma-glutamil-transzferázszint emelkedése                                        |                                                           |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                        |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |                                                                                       |                                                                                   | irradiációs<br>oesophagitis<br>irradiációs<br>pneumonitis | a besurgázott bőr<br>túlérzékenysége (ún. recall phenomenon) |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                        |

<sup>a</sup> neutropeniával és anélikül

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

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

<sup>d</sup> légzési elégtelenséggel

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

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

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

## 4.9 Túladagolás

A túladagolás jelentett tünetei közé tartoznak a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensoros polyneuropathia és bőrkiütés. A túladagolás várható szövődményei közé tartozik a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia formájában megnyilvánuló csontvelő-suppresszió. 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 daganatellenes szer, amely hatását a sejt replikációja szempontjából alapvető fontosságú folsav-dependens anyagcsere folyamatok megszakításán keresztül fejt ki.

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

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

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

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

Rövidítés: CI = konfidencia intervallum

\* p-érték a szárnyak közötti összehasonlításra vonatkozik.

\*\* A pemetrexed/ciszplatin szárnyon, randomizált és kezelt (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 pleurális mesothelioma miatt csak pemetrexeddel kezelt betegekre vonatkozóan. Az 500 mg/m<sup>2</sup> dózisban, monoterápiában adott pemetrexedet 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleurális mesotheliomában szenvedő betegnél vizsgálták. A teljes válaszarány 14,1% volt.

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

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

Egy különálló randomizált, III. fázisú, kontrollos vizsgálatból származó korlátozott klinikai adatok

arra utalnak, hogy a pemetrexed hatásossági adatai (OS, progressziómentes túlélés (PFS)) hasonlóak a korábban docetaxellel előkezelt (n=41) és korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (n=540) betegeknek.

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

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

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

*NSCLC, elsővonalbeli kezelés*

Egy multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálat – amelyben a pemetrexed – ciszplatin- és a gemcitabin – ciszplatin-kezelést hasonlították össze kemoterápiával nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló (III. B vagy IV. stádiumú) nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknek – azt mutatta, hogy a pemetrexed plusz ciszplatin (vizsgálatba bevont populáció n = 862) elérte elsődleges végpontját, és az OS-t 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 (ITT) populáció szolgált. A fő hatásossági végpontok szenzitivitási elemzéseit szintén a protokoll szempontjából minősített (protocol qualified: PQ) populáció értékelésével végezték. A protokoll szempontjából minősített (PQ) populáció értékelésével végzett hatásossági analízisek konzisztensek a vizsgálatba bevont (ITT) populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy a pemetrexed – ciszplatin hatásossága nem rosszabb (non-inferior), mint a gemcitabin – ciszplatin-kezelésé.

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

A NSCLC szövettan OS-ra gyakorolt hatásának elemzése statisztikailag szignifikáns eltéréseket mutatott ki a túlélésben a kezelési karok szerint, lásd az alábbi táblázatban.

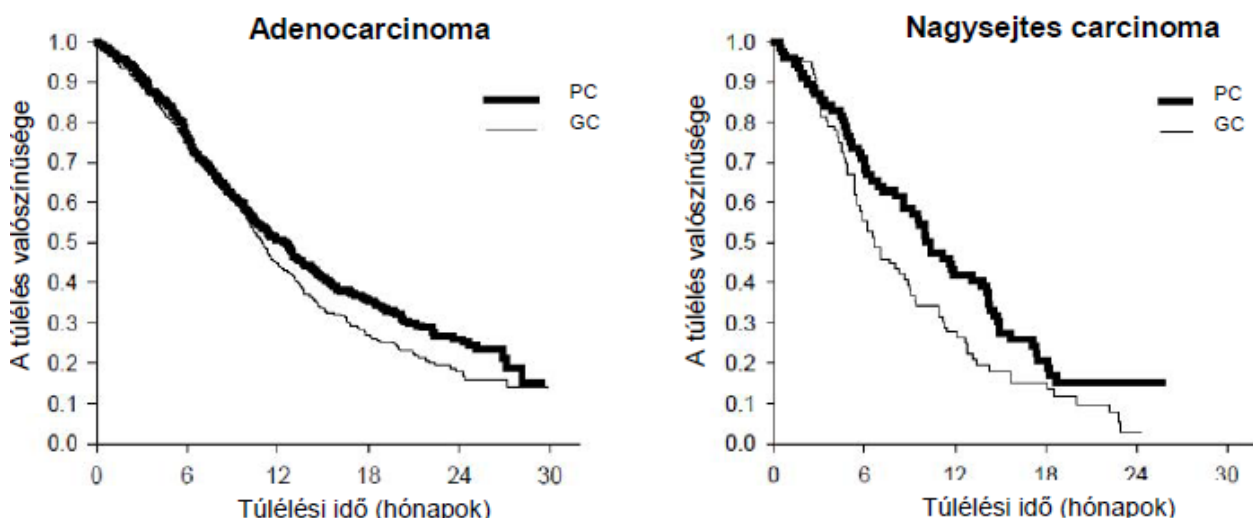
**7. táblázat A pemetrexed + ciszplatin hatásossága a gemcitabin + ciszplatin kombinációval szemben a NSCLC elsővonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.**

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

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

<sup>a</sup> 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 szövettan szerinti teljes túlélés Kaplan—Meier görbéi



Rövidítés: PC =pemetrexed+ciszplatin; GC =gemcitabin+ciszplatin

A pemetrexed plusz ciszplatin biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű 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 erythropoetin/darbopoetin (10,4% vs 18,1%, p<0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% vs. 6,1%, p=0,004) és vaskészítmény (4,3% vs. 7,0%, p=0,021) alkalmazására volt szüksége.

#### NSCLC, fenntartó kezelés

##### JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN)

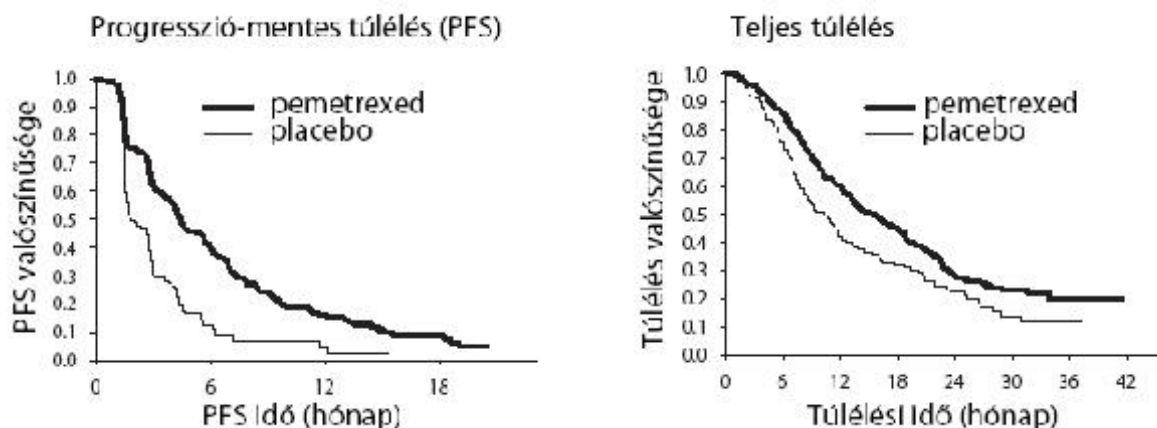
hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care – BSC) (n = 441) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo + BSC (n= 222) alkalmazásával, a lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem kissejtes tüdőcarcinómában 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 páciensek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot a randomizáció időpontjától kezdve az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt a pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt placeboterápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be  $\geq 6$  ciklus pemetrexed-kezelést és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be  $\geq 10$  ciklus pemetrexed-kezelést.

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

Más pemetrexed-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is az NSCLC szövettani típusa szerinti különbséget észleltek a hatásosságban. Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) (n=430, populáció független értékelése) a medián PFS 4,4 hónap volt a pemetrexed-karon és 1,8 hónap a placebokaron, relatív házár = 0,47, 95%-os CI: 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ . Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) (n=481) a medián teljes túlélés 15,5 hónap volt a pemetrexed-karon és 10,3 hónap a placebokaron (relatív házár = 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 tüdőrákos betegek medián teljes túlélési ideje 18,6 hónap volt a pemetrexed-karon és 13,6 hónap volt a placebokaron (relatív házár = 0,71, 95%-os CI: 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ). Laphámsejtes carcinómában szenvedő betegeknél progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) eredményei nem vetik fel a pemetrexed előnyét placebóval szemben.

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

**JMEN: NSCLC-ban szenvedő betegek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedők kivételével) progresszió-mentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-féle görbéinek összehasonlítása a pemetrexed és a placebo esetén**



**PARAMOUNT-vizsgálat**

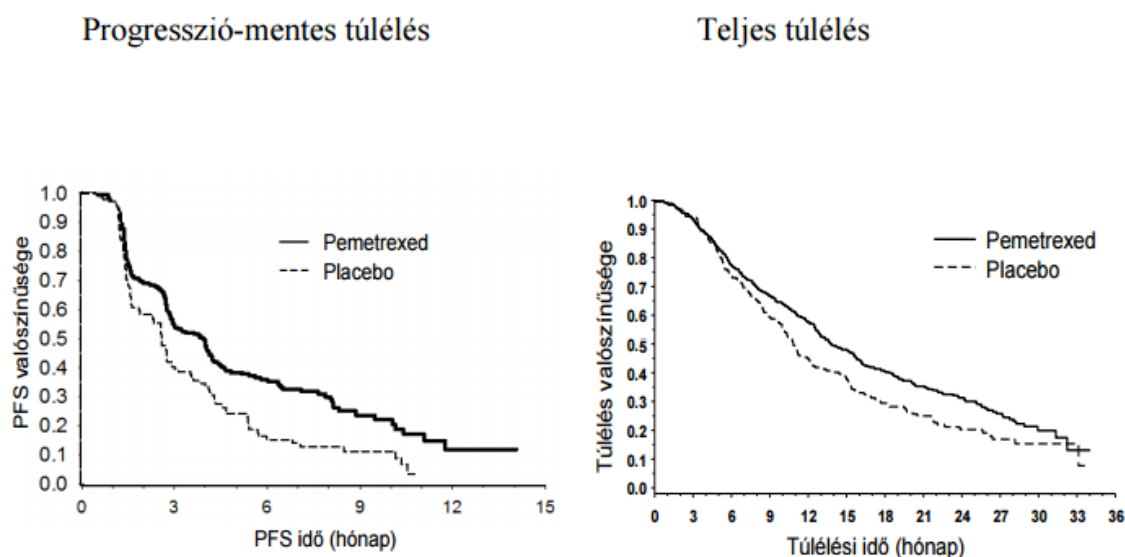
Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care – BSC) (n = 359) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC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

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

A pemetrexed+ ciszplatín 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 házár = 0,78, 95%-os CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). A végső túlélési analízis idején a pemetrexed-karon a betegek 28,7%-a volt életben vagy kimaradt a követésből, míg a placebokaron 21,7% volt az arány. A pemetrexed relatív terápiás hatása konzisztens volt minden alcsoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és kort), és hasonló volt ahhoz, amit a nem korrigált teljes túlélés- és a PFS-analízisek során észleltek. A pemetrexeddel kezelt betegek 1 éves és 2 éves túlélési aránya 58%, illetve 32%, míg a placebóval

kezelteké 45%, illetve 21% volt. A pemetrexed+ ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől a betegek teljes túlélésének medián értéke 16,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 14,0 hónap volt a placebokaron (relatív hazard = 0,78, 95%-os CI = 0,64-0,96). Azon betegek százaléka, akik a vizsgálatot követően kezelésben részesültek, 64,3% volt a pemetrexed-karon és 71,7% volt a placebokaron.

**PARAMOUNT: A progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) Kaplan-Meier görbéje a pemetrexed folyamatos fenntartó terápia versus placebokezelés NSCLC-ban 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.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a pemetrexed tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az engedélyezett indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A pemetrexed farmakokinetikai tulajdonságait monoterápiában történő alkalmazását követően 426, különböző szolid daganatban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/m<sup>2</sup>-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban.

### Eloszlás

A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m<sup>2</sup>. Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a pemetrexed körülbelül 81%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A kötődést a különböző mértékű veseelégtelenség nem befolyásolta lényegesen.

### Biotranszformáció

A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban.

### Elimináció

A pemetrexed elsősorban a vizeletben választódik ki, az alkalmazott adag 70-90%-a az adást követő 24 órán belül a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a 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 farmakokinetikai paramétereit a ciszplatín egyidejű adása nem befolyásolja. Az orálisan adott folsav és az intramuscularis B<sub>12</sub>-vitamin pótlás nem befolyásolja a pemetrexed farmakokinetikáját.

Linearitás/nem-linearitás

A pemetrexed teljes szisztémás expozíciója (AUC) és maximális plazma koncentrációja a dózissal arányosan nő. A pemetrexed farmakokinetikája változatlan a többszörös kezelési ciklusok során is.

### 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 iv. bolus injekciókkal végzett vizsgálatban here-elváltozásokat (tubuli seminiferi epithelium degenerációt/nekrózist) figyeltek meg. Ez arra utal, hogy a pemetrexed károsíthatja a férfi fertilitást. A női fertilitást nem vizsgálták.

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

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

hidroxipropil-betadex  
sósav (E507) (a pH beállításához)  
trometamol (a pH beállításához)  
injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

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

A Pemetrexed Fresenius Kabi segédanyagként trometamolt tartalmaz. A trometamol nem kompatibilis a ciszplatinnal, aminek következtében a ciszplatín lebomlását okozza. Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Az intravénás szerelék a Pemetrexed Fresenius Kabi beadása után át kell öblíteni.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év.

Az infúzió beadására kész oldat

Az infúzió beadására kész oldat kémiai és fizikai stabilitását – hűtőszekrényben történő tárolás mellett – 21 napon át, 25 °C-on történő tárolás mellett pedig 7 napon át bizonyítottan megtartotta. Az utasítás

szerint elkészítve a Pemetrexed Fresenius Kabi elkészített és infúzió beadására kész oldatai nem tartalmaznak antimikrobiális tartósítószert. 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, kivéve, ha a hígítást kontrollált, és validáltan aszeptikus körülmények között végezték.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

##### Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

4 ml koncentrátum 20 mm-es gumidugóval, és lepattintható, zöld védőlappal ellátott, alumínium kupakkal lezárt I-es típusú, átlátszó injekciós üvegben. Dobozonként 1 db injekciós üveget tartalmaz.

##### Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

20 ml koncentrátum 20 mm-es gumidugóval, és lepattintható, kék védőlappal ellátott, alumínium kupakkal lezárt I-es típusú, átlátszó injekciós üvegben. Dobozonként 1 db injekciós üveget tartalmaz.

##### Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

40 ml koncentrátum 20 mm-es gumidugóval, és lepattintható, piros védőlappal ellátott, alumínium kupakkal lezárt I-es típusú, átlátszó injekciós üvegben. Dobozonként 1 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

- A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő hígítását aszeptikus körülmények között kell végezni.
- Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Fresenius Kabi-t tartalmazó injekciós üvegek számát.
- A megfelelő mennyiségű Pemetrexed Fresenius Kabi-t 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval 100 ml-re kell hígítani, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
- A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat kompatibilis polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal.
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.
- A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

##### Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során:

Mint minden potenciálisan toxikus daganatellenes szer esetében, a pemetrexed infúziós oldat kezelése

és elkészítése során is óvatosan kell eljárni. Javasolt kesztyű használata. Ha a pemetrexed oldat a bőrre kerül, szappannal és vízzel alaposan le kell mosni. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. Terhes nőknek kerülniük kell a citosztatikus szerekkel történő érintkezést. A pemetrexed nem hólyagképző. Az érből kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben észlelték a pemetrexed extravasatióját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasatiót az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Németország

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

EU/1/16/1115/003  
EU/1/16/1115/004  
EU/1/16/1115/005

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. július 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 21.

## **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**
- 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Németország

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300  
Lengyelország

Fresenius Kabi France - Louviers  
6 rue du Rempart  
Louviers, 27400  
Franciaország

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.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  
**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy injekciós üveg 100 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-diacid formájában).  
Feloldást követően minden injekciós üveg 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Mannit, sósav, trometamol  
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
1 db injekciós üveg

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

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

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Németország

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

EU/1/16/1115/001

**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

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ<br/>ADATOK<br/>INJEKCIÓS ÜVEG</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)</b> |
|------------------------------------------------------|

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed  
Intravénás alkalmazásra

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK</b> |
|---------------------------------------------------|

|                        |
|------------------------|
| <b>3. LEJÁRATI IDŐ</b> |
|------------------------|

EXP

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|----------------------------------|

Lot

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE<br/>VONATKOZTATVA</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

100 mg

|                             |
|-----------------------------|
| <b>6. EGYÉB INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------|

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Citotoxikus

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

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

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

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Mannit, sósav, trometamol

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
1 db injekciós üveg

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

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Citotoxikus

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Németország

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

EU/1/16/1115/002

**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

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK<br/>INJEKCIÓS ÜVEG</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)</b> |
|------------------------------------------------------|

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
pemetrexed  
Intravénás alkalmazásra

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK</b> |
|---------------------------------------------------|

|                        |
|------------------------|
| <b>3. LEJÁRATI IDŐ</b> |
|------------------------|

EXP

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|----------------------------------|

Lot

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

500 mg

|                             |
|-----------------------------|
| <b>6. EGYÉB INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------|

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Citotoxikus

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK KÜLSŐ DOBOZ**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
pemetrexed

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A koncentrátum 25 mg pemetrexedet tartalmaz milliliterenként.

100 mg pemetrexed 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben (pemetrexed-diacid formájában).

500 mg pemetrexed 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben (pemetrexed-diacid formájában).

1000 mg pemetrexed 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegben (pemetrexed-diacid formájában).

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Hidroxipropil-betadex, sósav, trometamol, injekcióhoz való víz.  
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db injekciós üveg

100 mg/4 ml

1 db injekciós üveg

500 mg/20 ml

1 db injekciós üveg

1000 mg/40 ml

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

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Citotoxikus

Kizárólag 0,9%-os NaCl vagy 5%-os glükóz oldattal hígítható.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Németország

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

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

**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**

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
pemetrexed  
Hígítás után 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  
500 mg/20 ml  
1000 mg/40 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Citotoxikus

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz pemetrexed**

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

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

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Pemetrexed Fresenius Kabi és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Pemetrexed Fresenius Kabi a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

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

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

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

#### **2. Tudnivalók az Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a Pemetrexed Fresenius Kabi-t**

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

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel.

Ha Önnek veseproblémája volt vagy van, beszélje meg kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat Pemetrexed Fresenius Kabi-t. Minden infúzió előtt vért vesznek Öntől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Pemetrexed Fresenius Kabi-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 alkalmazása előtt és után.

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

Közölje kezelőorvosával, ha nemrégiben oltóanyagot adtak be Önnek, minthogy a Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazása károsan befolyásolhatja az Ön állapotát.

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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett fájdalom vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére szolgáló gyógyszerekről (pl. mint amilyenek az úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. A Pemetrexed Fresenius Kabi 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-gátlónak nevezett gyógyszereket (omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol és rabeprazol) szed, amelyeket gyomorégés és úgynevezett savas regurgitáció (a gyomortartalom visszaáramlása a nyelőcsőbe) kezelésére használnak.

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 Fresenius Kabi alkalmazását terhesség alatt kerülni kell.

Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt Pemetrexed Fresenius Kabi-t kap. Nőknek a Pemetrexed Fresenius Kabi-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 Fresenius Kabi-kezelés alatt meg kell szakítani.

### **Termékenység**

Férfiaknál ajánlatos a Pemetrexed Fresenius Kabi-kezelés alatt, és azt követően 3 hónapig tartózkodniuk a gyermeknemzéstől, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Pemetrexed Fresenius Kabi-kezelés ideje 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 Fresenius Kabi hatással lehet a nemzőképességére. A kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot orvosától a spermiumainak eltárolásával kapcsolatban.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A Pemetrexed Fresenius Kabi-kezelés miatt fáradtnak érezheti magát. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépekkel dolgozik.

## **3. Hogyan kell alkalmazni az Pemetrexed Fresenius Kabi-t?**

A Pemetrexed Fresenius Kabi adagja 500 mg testfelszín négyzetméterenként. Az Ön testfelszínét az Ön testmagassága és testsúlya alapján számolják ki. Kezelőorvosa ennek alapján határozza meg a megfelelő adagot az Ön számára. A vérképtől és az Ön általános állapotától függően ezt az adagot lehet módosítani, vagy a kezelést el lehet halasztani. A kórházi gyógyszerész, nővér vagy orvos fogja összekeverni a Pemetrexed Fresenius Kabi port a beadás előtt 5%-os glükóz oldatos infúzióval.

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

Ha a Pemetrexed Fresenius Kabi-t ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák:

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

Az infúziót általában 3 hetente egyszer fogja kapni.

**Kiegészítő gyógyszerek:**

**Kortikoszteroidok:** kezelőorvosa szteroid tablettákat fog felírni Önnek (naponta kétszer 4 milligramm dexametazonnak megfelelő mennyiségben), melyet a Pemetrexed Fresenius Kabi-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 Fresenius Kabi-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első Pemetrexed Fresenius Kabi-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Pemetrexed Fresenius Kabi adagot követő 21. napig kell folytatnia. B<sub>12</sub>-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a Pemetrexed Fresenius Kabi adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Pemetrexed Fresenius Kabi-kezelési ciklusnak felel meg). A B<sub>12</sub>-vitamint és a folsavat azért fogja kapni, hogy a daganatellenes kezelés lehetséges toxikus hatásait csökkentsék.

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

#### 4. Lehetséges mellékhatások

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

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

- Láz vagy fertőzés (gyakori, illetve nagyon gyakori): 38 °C-os vagy magasabb láza van, verejtékeznek 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 orvosát, 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 fogínyből, orrból vagy szájból származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a vérlemezkek száma, ami gyakori).
- Hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy köhög és véreset köp (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrög utalhat).

A pemetrexed alkalmazásakor észlelt egyéb 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 vérlemezkeszám

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

folyadéksaporulat 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

fokozott szívritmus

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 légyszisztémák fertőzések

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 bőrkütéshez 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, bőrvizsketés, bőrvörösség, repedések és érdesség kialakulása  
erősen viszkető foltok

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

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

Ha aggódik bármilyen mellékhatás miatt, beszélje meg kezelőorvosával.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Pemetrexed Fresenius Kabi-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az elkészített és infúzió beadására kész oldatok: A készítményt azonnal fel kell használni. A pemetrexed utasítás szerint elkészített oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás mellett – 24 órán át bizonyítottan megtartották. A pemetrexed infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás mellett – 21 napon át, 25 °C-on történő tárolás mellett pedig 7 napon át bizonyítottan megtartották.

A gyógyszert nem szabad alkalmazni, ha bármilyen látható részecskét tartalmaz.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

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 Fresenius Kabi?**

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.



Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz:  
100 milligramm pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz:  
500 milligramm pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-diacid formájában).

A feloldást követően az oldat 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.  
Az alkalmazás előtt egy egészségügyi szakembernek tovább kell hígítania.  
Egyéb összetevők: mannit, sósav, trometamol

**Milyen az Pemetrexed Fresenius Kabi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Pemetrexed Fresenius Kabi egy injekciós üvegben lévő por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Fehér vagy csaknem fehér por vagy tömb.

Kiszerezés: 1 db injekciós üveg.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Németország

**Gyártó**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Németország

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300  
Lengyelország

Fresenius Kabi France - Louviers  
6 rue du Rempart  
Louviers, 27400  
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

**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.

- A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és továbbhígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
  - Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Fresenius Kabi injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
  - **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
    - A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 5%-os glükóz oldatos infúzióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.
  - **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**
    - Az 500 mg-os injekciós üveget 20 ml 5%-os glükóz oldatos infúzióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.
  - Óvatosan meg kell forgatni minden injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. A létrejövő oldat átlátszó, a színe pedig a színtelentől a sárgáig vagy zöldes-sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a termék minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. További hígítás szükséges.
  - A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tovább kell hígítani 100 ml-re 5%-os glükóz oldatos infúzióval, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
  - A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat kompatibilis polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal. A pemetrexed inkompatibilis a kalciumtartalmú oldószerekkel, beleértve a Ringer-laktát és Ringer-oldatot.
- A Pemetrexed Fresenius Kabi segédanyagként trometamolt tartalmaz. A trometamol nem kompatibilis a ciszplatinnal, aminek következtében a ciszptatin lebomlását okozza. Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Az intravénás szerelékkel a Pemetrexed Fresenius Kabi beadása után át kell öblíteni.
- 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.
  - A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során:** Mint minden potenciálisan toxikus daganatellenes szer esetében, a pemetrexed infúziós oldat kezelése és elkészítése során is óvatosan kell eljárni. Javasolt kesztyű használata. Ha a pemetrexed oldat a bőrre kerül, alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. Terhes nőknek kerülniük kell a citosztatikus szerekkel történő érintkezést. A pemetrexed nem hólyagképző. Az érből kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben észlelték a pemetrexed extravasációját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasációt az egyéb nem hólyagképző szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz pemetrexed

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

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

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Pemetrexed Fresenius Kabi és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Pemetrexed Fresenius Kabi a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

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

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

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

#### **2. Tudnivalók az Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a Pemetrexed Fresenius Kabi-t**

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

#### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a kórházi

gyógyszerésszel.

Ha Önnek veseproblémája volt vagy van, beszélje meg kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat Pemetrexed Fresenius Kabi-t. Minden infúzió előtt vért vesznek Öntől, hogy ellenőrizték a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Pemetrexed Fresenius Kabi-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 alkalmazása előtt és után.

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

Közölje kezelőorvosával, ha nemrégiben oltóanyagot adtak be Önnek, minthogy a Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazása károsan befolyásolhatja az Ön állapotát.

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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett fájdalom vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére szolgáló gyógyszerekről (pl. mint amilyenek az úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. A Pemetrexed Fresenius Kabi 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-gátlónak nevezett gyógyszereket (omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol és rabeprazol) szed, amelyeket gyomorégés és úgynevezett savas regurgitáció (a gyomortartalom visszaáramlása a nyelőcsőbe) kezelésére használnak.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

#### **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, **közölje kezelőorvosával**. A Pemetrexed Fresenius Kabi alkalmazását terhesség alatt kerülni kell.

Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt Pemetrexed Fresenius Kabi-t kap. Nőknek a Pemetrexed Fresenius Kabi-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 Fresenius Kabi-kezelés alatt meg kell szakítani.

### **Termékenység**

Férfiaknál ajánlatos a Pemetrexed Fresenius Kabi-kezelés alatt, és azt követően 3 hónapig tartózkodniuk a gyermeknemzéstől, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Pemetrexed Fresenius Kabi-kezelés ideje 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 Fresenius Kabi hatással lehet a nemzőképességére. A kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot orvosától a spermiumainak eltárolásával kapcsolatban.

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

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

A Pemetrexed Fresenius Kabi 964 mg hidroxipropil-betadexet tartalmaz 100 mg pemetrexedben.

Ha Önnek vesebetegsége van, a gyógyszer alkalmazása előtt beszélje meg kezelőorvosával.

## **3. Hogyan kell alkalmazni az Pemetrexed Fresenius Kabi-t?**

A Pemetrexed Fresenius Kabi adagja 500 mg testfelszín négyzetméterenként. Az Ön testfelszínét az Ön testmagassága és testsúlya alapján számolják ki. Kezelőorvosa ennek alapján határozza meg a megfelelő adagot az Ön számára. A vérképtől és az Ön általános állapotától függően ezt az adagot lehet módosítani, vagy a kezelést el lehet halasztani. A kórházi gyógyszerész, nővér vagy orvos fogja összekeverni a Pemetrexed Fresenius Kabi port a beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval.

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

Ha a Pemetrexed Fresenius Kabi-t ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák: Kezelőorvosa vagy a kórházi gyógyszerész fogja kiszámítani az Önnek szükséges adagot a testmagassága és testsúlya alapján. A ciszplatint szintén infúzióban fogja kapni az egyik vénájába, körülbelül 30 perccel a Pemetrexed Fresenius Kabi infúzió befejezését követően. A ciszplatinfúzió körülbelül 2 óráig fog tartani.

Az infúziót általában 3 hetente egyszer fogja kapni.

#### **Kiegészítő gyógyszerek:**

Kortikoszteroidok: kezelőorvosa szteroid tablettákat fog felírni Önnek (naponta kétszer 4 milligramm dexametazonnak megfelelő mennyiségben), melyet a Pemetrexed Fresenius Kabi-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 Fresenius Kabi-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első Pemetrexed Fresenius Kabi-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Pemetrexed Fresenius Kabi adagot követő 21. napig kell folytatnia. B<sub>12</sub>-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a Pemetrexed Fresenius Kabi adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Pemetrexed Fresenius Kabi-kezelési ciklusnak felel meg). A B<sub>12</sub>-vitamint és a folsavat azért fogja kapni, hogy a daganatellenes kezelés lehetséges toxikus hatásait csökkentsék.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg

kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

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

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

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

A pemetrexed alkalmazásakor észlelt egyéb 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

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

fokozott szívritmus

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 gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Pemetrexed Fresenius Kabi-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az infúzió beadására kész oldat: A készítményt azonnal fel kell használni. A pemetrexed infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás mellett – 21 napon át, 25 °C-on történő tárolás mellett pedig 7 napon át bizonyítottan megtartották.

A gyógyszert nem szabad alkalmazni, ha bármilyen látható részecskét tartalmaz.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

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 Fresenius Kabi?**

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.

Egy milliliter koncentrátum 25 mg pemetrexedet tartalmaz.

Hígítás után a 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 100 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-diacid formájában).

A 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 500 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-diacid formájában).

A 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 1000 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-diacid formájában).

Egyéb összetevők: hidroxipropil-betadex, sósav, trometamol, injekcióhoz való víz

### **Milyen az Pemetrexed Fresenius Kabi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Pemetrexed Fresenius Kabi egy injekciós üvegben lévő koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). Színtelen vagy halvány sárga vagy zöldessárga színű oldat.

Kiszerezés: 1 db injekciós üveg.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Németország

### **Gyártó**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Németország

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300, Poland

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

### **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.

- A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő hígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
- Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Fresenius Kabi-t tartalmazó injekciós üvegek számát.
- A megfelelő mennyiségű Pemetrexed Fresenius Kabi-t 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval 100 ml-re kell hígítani, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
- A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat kompatibilis polivinil-kloriddal és poliolefinel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal. A pemetrexed fizikailag inkompatibilis a kalciumtartalmú oldószerekkel, például a Ringer-laktát és Ringer-oldattal.

A Pemetrexed Fresenius Kabi segédanyagként trometamolt tartalmaz. A trometamol nem kompatibilis a ciszplatinnal, aminek következtében a ciszptatin lebomlását okozza. Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Az intravénás szerelék a Pemetrexed Fresenius Kabi beadása után át kell öblíteni.

- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.
- A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során:** Mint minden potenciálisan toxikus daganatellenes szer esetében, a pemetrexed infúziós oldat kezelése és elkészítése során is óvatosan kell eljárni. Javasolt kesztyű használata. Ha a pemetrexed oldat a bőrre kerül, alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. Terhes nőknek kerülniük kell a citosztatikus szerekkel történő érintkezést. A pemetrexed nem hólyagképző. Az érből kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben észlelték a pemetrexed extravasációját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasációt az egyéb nem hólyagképző szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

**IV. MELLÉKLET**

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK  
ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(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:

Tekintettel a pemetrexed farmakokinetikájáról rendelkezésre álló adatokra, és figyelembe véve *in vitro* vizsgálatokat, amelyek azt mutatták, hogy a pemetrexedet aktívan szekretálja a szerves aniontranszporter 3 (OAT3), valamint a protonpumpa-gátlók IC50-értékeit, a PRAC úgy véli, hogy a protonpumpa-gátlók és a pemetrexed közötti gyógyszer-kölcsönhatás legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pemetrexedet tartalmazó készítmények 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.