

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Pemetrexed medac 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 11 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Pemetrexed medac 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 54 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Pemetrexed medac 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 108 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér, illetve világossárga színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Malignus pleuralis mesothelioma

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

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

Adagolás

Pemetrexed ciszplatinnal kombinációban

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

Pemetrexed monoterápiában

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

Premedikáció

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

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

Monitorozás

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

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

Az össz bilirubin nem haladhatja meg a normál érték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), a szérumbilirubin-glutámát-oxálacetát-transzamináznak (SGOT, angolszász nyelvterületen aszpartát-amino-transzferáz, ASAT) és a szérumbilirubin-glutámát-piruvát-transzamináznak (SGPT, angolszász nyelvterületen alanin-amino-transzferáz, ALAT) a normálérték felső határának ≤ 3 -szorosának kell lennie. A normálérték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz-, SGOT- és SGPT-érték elfogadható, ha a májban is van daganatátét.

Dózismódosítások

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

1. táblázat – A pemetrexedre (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat – hematológiai toxicitások	
Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrophilszám) $< 500/\text{mm}^3$ 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-tól függetlenül	A korábbi (mind a pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám $< 50\,000/\text{mm}^3$ vérzéssel ^a , a legalacsonyabb ANC-tól függetlenül	A korábbi (mind a pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 50%-a

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

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

2. táblázat – A pemetrexedre (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinnal vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem hematológiai toxicitások^{a,b}		
	A pemetrexed dózisa (mg/m^2)	A ciszplatin dózisa (mg/m^2)
Bármilyen 3. vagy 4. fokú toxicitás a mucositis kivételével	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
Kórházi kezelést szükségessé tevő hasmenés (a fokozattól függetlenül) vagy 3. vagy 4. fokú hasmenés.	A korábbi adag 75%-a	A korábbi adag 75%-a
3. vagy 4. fokú mucositis	A korábbi adag 50%-a	A korábbi adag 100%-a

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

^b A neurotoxicitást kivéve

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

3. táblázat – A pemetrexedre (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – neurotoxicitás		
CTC^a fokozat	A pemetrexed dózisa (mg/m²)	A ciszplatin dózisa (mg/m²)
0–1	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 100%-a
2	A korábbi adag 100%-a	A korábbi adag 50%-a

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

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

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

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

Gyermekek és serdülők

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek (a standard Cockcroft és Gault képlet vagy a Tc^{99m}-DPTA-val mért glomeruláris filtrációs ráta segítségével számított szérumszűrési sebesség alapján)

A pemetrexed döntően változatlan formában ürül ki a vesén keresztül. A klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknek, akiknek ≥ 45 ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, nem volt szükség az adagolás módosítására, mint ami minden beteg esetén javasolt. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegek esetében, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 45 ml/perc; ezért a pemetrexed alkalmazása ezeknél a betegeknek nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

Az alkalmazás módja

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Egyidejű sárgaláz vakcináció (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

Bőrreakciók jelentkezéséről számoltak be azoknál a 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 betegeknek kerülniük kell 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 betegeknek 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 betegnek, akinél ezek előfordultak, megfigyelhető volt 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 diabetes insipidust és renális tubularis necrosist is jelentettek. Az említett események zöme a pemetrexed adásának leállítása után rendeződött. A betegeknek rendszeresen ellenőrizni kell, hogy fennáll-e akut tubularis necrosis, csökkent vesefunkció, valamint a nephrogen diabetes insipidus jelei és tünetei (pl. hypernatraemia).

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

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

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

Tumoros betegeknél gyakori az immunszupprimált állapot, ezért élő, attenuált 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 visszafordíthatatlan terméketlenséget okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt érdeklődjenek utána a spermatárolás lehetőségének.

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

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

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

Segédanyagok

Pemetrexed medac 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Pemetrexed medac 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer 54 mg nátriumot tartalmaz 500 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,70%-ának felnőtteknél.

Pemetrexed medac 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer 108 mg nátriumot tartalmaz 1000 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 5,40%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance $\geq$ 80 ml/perc) a nemszteroid gyulladáscsökkentő

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

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

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

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

Minden citotoxikus szer esetében gyakori kölcsönhatások

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

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

Terhesség

A pemetrexed terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, de az egyéb antimetabolitokhoz hasonlóan a pemetrexed valószínűleg súlyos születési rendellenességeket okoz, ha terhesség alatt alkalmazzák. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A pemetrexed alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha feltétlenül szükséges, és csak az anyai szükséglet és a magzati kockázat gondos megfontolását követően (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pemetrexed kiválasztódik-e a humán anyatejbe, és 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 érdeklődjenek utána a spermatórolás lehetőségének.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett pemetrexeddel kapcsolatos nemkívánatos hatások (akár monoterápiában, akár kombinációban alkalmazták) a következők: csontvelő-szuppresszió – amely anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg –, és gastrointestinalis toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, az aminosztransferáz értékek emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, kiütés, infekció/szepszis és neuropathia. A ritkán tapasztalt események közé tartozik a Stevens–Johnson-szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

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

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

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	infekció ^a pharyngitis	sepsis ^b			dermo-hypodermatitis	
Vérképzőszervi és	neutropenia	láz	pancytopenia	autoimmun		

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
nyirokrendszeri betegségek és tünetek	leukopenia haemoglobin-szint csökkenése	neutropenia thrombocytaszám csökkenése		haemolyticus anaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenység		anaphylaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		dehidráció				
Idegrendszeri betegségek és tünetek		ízérzés zavara perifériás motoros neuropathia perifériás szenzoros neuropathia szédülés	acut cerebrovascularis esemény ischaemiás stroke intracranialis vérzés			
Szembetegségek és szemészeti tünetek		conjunctivitis szemszárazság fokozott könnyezés keratoconjunctivitis sicca szemhéj oedema a szem felszínének betegsége				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		szívelégtelenség arrhythmia	angina myocardialis infarctus coronaria betegség supraventricularis arrhythmia			
Érbetegségek és tünetek			perifériás ischaemia ^c			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			pulmonalis embolizáció interstitialis pneumonitis ^{bd}			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	stomatitis étvágytalanság hányás hasmenés hányinger	emésztési zavar székrekedés hasi fájdalom	rectalis vérzés gastrointestinalis vérzés intestinalis perforáció oesophagitis			

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

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

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

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

Klinikai hatásosság

Mesothelioma

Az EMPHACIS – egy multicentrikus, randomizált, egyszeres vak, III. fázisú vizsgálat, amelyben a pemetrexed és ciszplatín kombinációt hasonlították össze ciszplatinnal a korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis 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 ciszplatín-kezelésben részesülők.

A vizsgálat során kis dózisú folsav- és B₁₂-vitamin kiegészítő kezelést vezettek be a kezelés toxicitásának csökkentése érdekében. A vizsgálat elsődleges elemzését az összes randomizált és kezelt betegen elvégezték. Alcsoport-elemzést azoknál a betegeknél végeztek, akik folsav- és

B₁₂-vitamin-pótlást kaptak a vizsgálati kezelés teljes időtartama alatt (teljes szupplementáció). Ezeknek a hatásossági elemzéseknek az eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

5. táblázat A Pemetrexed medac plusz ciszplatin vs. ciszplatin hatásossága malignus pleuralis mesotheliomában

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

Rövidítés: CI = konfidenciaintervallum

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

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

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

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma, második vonalbeli kezelés

A pemetrexedet docetaxellel összehasonlító, multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálatban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő, előzetes kemoterápiában részesült betegeknek a medián túlélési idő a pemetrexeddel kezelt betegeknek 8,3 hónap (vizsgálatba bevont [ITT] populáció n = 283), míg a docetaxellel kezeltnek (ITT n = 288) 7,9 hónap volt. Az előzetes kemoterápia nem tartalmazta a pemetrexedet. Az NSCLC szövettani típusának a teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva az elemzés szerint a döntően nem laphámsejtes NSCLC-ben az eredmény a pemetrexed-csoportban volt kedvezőbb a docetaxellel szemben (n = 399, 9,3 versus 8,0 hónap, korrigált relatív hazard [HR] = 0,78; 95%-os konfidenciaintervallum [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 (teljes túlélés, progressziómentes túlélés [PFS]) hasonlóak a korábban docetaxellel előzetesen kezelt (n = 41) és korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (n = 540) betegeknél.

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

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

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; HR = relatív házárd; ITT = vizsgálatba bevont; n = a teljes populáció mérete; PFS = progressziómentes túlélés

NSCLC, elsővonalbeli kezelés

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

Az elsődleges hatásossági analízis alapjául a vizsgálatba bevont populáció szolgált. A fő hatásossági végpontok szenzitivitási elemzéseit szintén a protokoll szempontjából minősített (protocol qualified. PQ) populáció értékelésével végezték. A protokoll szempontjából minősített populáció értékelésével végzett hatásossági analízisek konzisztensek a vizsgálatba bevont) populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy a Pemetrexed medac–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 a pemetrexed–ciszplatin vs. 5,1 hónap a gemcitabin–ciszplatin esetében (korrigált relatív házárd 1,04; 95%-os CI = 0,94–1,15), a teljes válaszarány 30,6% (95%-os CI = 27,3–33,9) a pemetrexed–ciszplatin vs. 28,2% (95%-os CI = 25,0–31,4) a gemcitabin–ciszplatin esetében. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (az értékelésbe 400/1725 beteget választottak be véletlenszerűen).

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

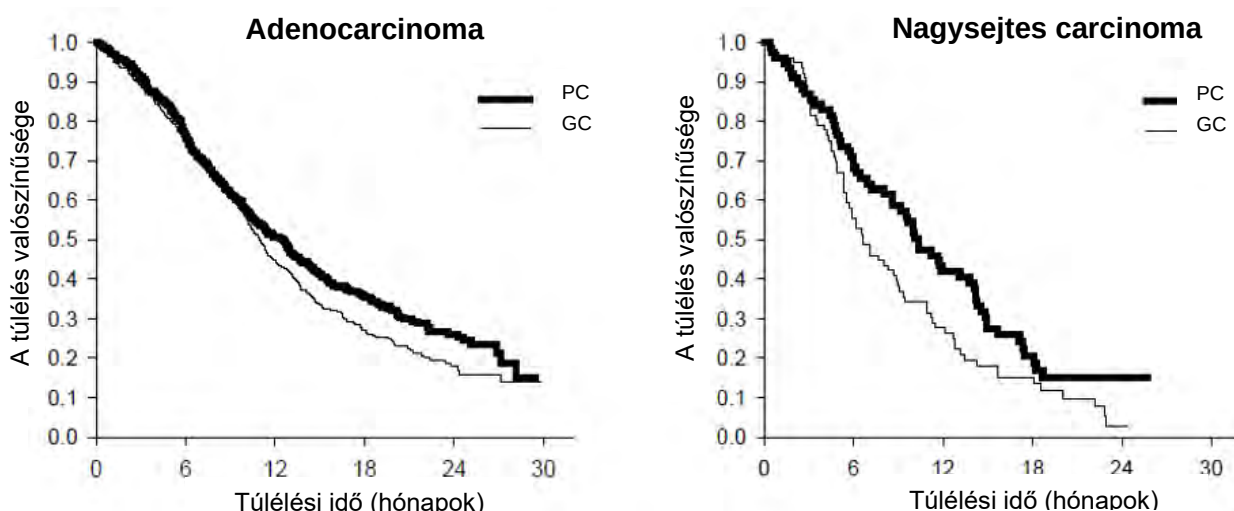
7. táblázat A pemetrexed + ciszplatin hatásossága a gemcitabin-ciszplatin kombinációval szemben a nem kis Sejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.

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

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; HR = relatív hazard; ITT = vizsgálatba bevont; n = a populáció elemszáma.

^a Statisztikailag szignifikáns a „nem rosszabb” típusú (noninferioritás) vizsgálatban, a relatív hazard teljes konfidenciaintervalluma jóval az 1,17645 „nem rosszabb” (noninferioritás) határ alatt ($p < 0,001$)

A szövetten szerinti teljes túlélés Kaplan–Meier görbéi



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

A pemetrexed és ciszplatin kezelésben részesült betegek kevesebb transzfúzióra (16,4% vs. 28,9%, $p < 0,001$), vörösvértest transzfúzióra (16,1% vs. 27,3%, $p < 0,001$) és thrombocyta transzfúzióra (1,8% vs. 4,5%, $p = 0,002$) szorultak. A betegeknek kevesebb eritropotin/darbepoetin (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 és BSC (n = 222) alkalmazásával, olyan lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV. stádiumú) NSCLC szenvedő betegeknél, akiknél nem lépett fel progresszió az elsővonalbeli, ciszplatin vagy

karboplatin plusz gemcitabin, paklitaxel vagy docetaxel 4 ciklusát követően. Pemetrexedet tartalmazó elsővonalbeli kettős kombinációval („doublet”) kezelt beteget nem vontak be a vizsgálatba. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG performance-státusza 0 vagy 1 volt. A betegek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt a pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be ≥ 6 ciklus pemetrexed-kezelést, és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be ≥ 10 ciklus pemetrexed-kezelést.

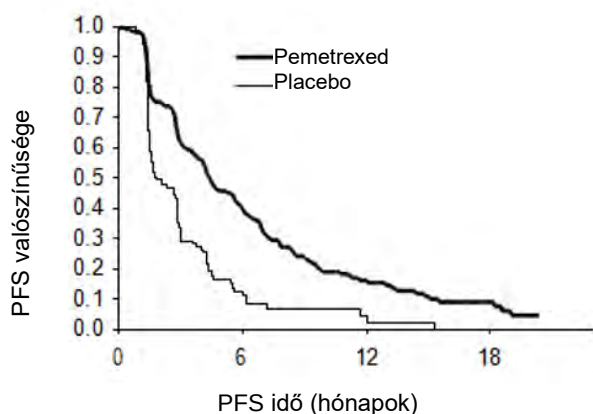
A vizsgálat elérte elsődleges végpontját, és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) a pemetrexed-kezelési karon a placebokarhoz képest ($n = 581$, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív hazard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

Más pemetrexed-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is a hatásosság NSCLC szövettani típusa szerinti különbségét észlelték. Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő 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 placebo-karon (relatív hazard = 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 placebo-karon (relatív hazard = 0,70, 95%-os CI = 0,56–0,88, $p = 0,002$). Az indukciós kezelési fázist is figyelembe véve, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével a nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek medián teljes túlélése 18,6 hónap volt a pemetrexed-karon és 13,6 hónap volt a placebo-karon (relatív hazard = 0,71, 95%-os CI = 0,56–0,88, $p = 0,002$).

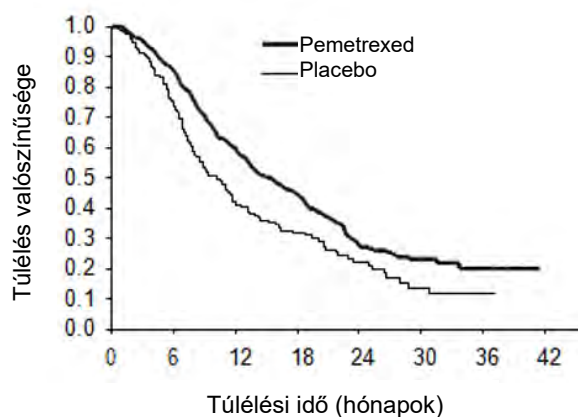
Laphámsejtes carcinómában szenvedő betegeknél a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) eredményei nem utalnak a pemetrexed előnyére a placebóval szemben.

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

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



PFS



Teljes túlélés

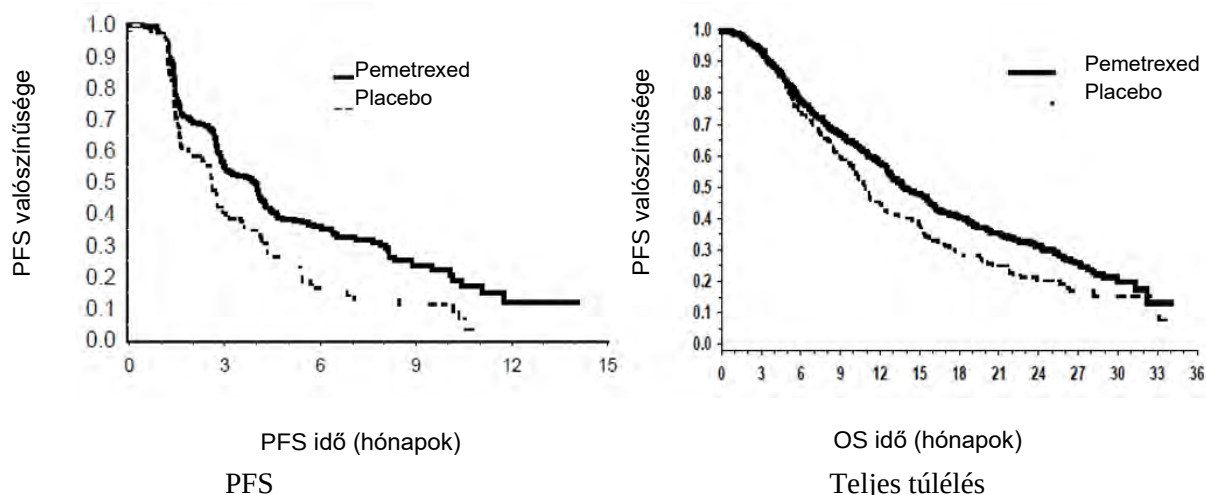
PARAMOUNT-vizsgálat

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

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, és a pemetrexed-kezelési karon a placebokarhoz képest statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) tekintetében (n = 472, bevont populáció független értékelése; a PFS medián értéke 3,9 hónap, illetve 2,6 hónap) (relatív házár = 0,64, 95%-os CI = 0,51–0,81, p = 0,0002). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgáló PFS-sel kapcsolatos értékelésének megállapításait. A randomizált betegeknél (a pemetrexed + ciszplatin elsővonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől mérve) a vizsgáló által megállapított PFS medián értéke 6,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 5,6 hónap a placebo-karon (relatív 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 ez az arány. A pemetrexed relatív terápiás hatása konzisztens volt minden alcsoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és életkort), és hasonló volt ahhoz, amit a nem korrigált teljes túlélés- és a PFS-analízisek során észleltek. A pemetrexeddel kezelt betegek 1 éves és 2 éves túlélési aránya 58%, illetve 32%, míg a placebóval kezeltéké 45%, illetve 21% volt. A pemetrexed-ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől a betegek teljes túlélésének medián értéke 16,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 14,0 hónap volt a placebokaron (relatív házár = 0,78, 95%-os CI = 0,64–0,96). Azon betegek aránya, akik a vizsgálatot követően kezelésben részesültek, 64,3% volt a pemetrexed-karon és 71,7% volt a placebokaron.

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



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

Gyermekek

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pemetrexed farmakokinetikai tulajdonságait monoterápiában történő alkalmazását követően 426, különböző szolid tumorban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/m²-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban. A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m². Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a pemetrexed körülbelül 81%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A kötődést a különböző mértékű vesekárosodás nem befolyásolta lényegesen. A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. A pemetrexed elsősorban a vizelettel választódik ki, az alkalmazott adag 70–90%-a az adást követő 24 órán belül a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a pemetrexedet az OAT3 (organic anion transporter 3) aktívan szekretálja. Normál vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance 90 ml/perc) a pemetrexed teljes szisztémás clearance-e 91,8 ml/perc, és a plazma eliminációs felezési ideje 3,5 óra. A clearance betegek közötti variabilitása mérsékelt, 19,3%-os. A pemetrexed teljes szisztémás expozíciója (AUC) és maximális plazmakoncentrációja a dózissal arányosan nő. A pemetrexed farmakokinetikája változatlan a többszörös kezelési ciklusok során is.

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
sósav (a pH beállításához)
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Elkészített és infúziós oldat

Az utasítás szerint elkészítve a pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai nem tartalmaznak antimikrobiális tartósítószert. A pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás mellett – 24 órán át bizonyítottan megtartották. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolás nem lehet több 24 óránál 2–8°C-on.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100, 500 vagy 1000 mg pemetrexed gumidugóval (fluoropolimerrel bevont bromobutil gumi) ellátott, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben.

Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

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

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és további hígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges pemetrexed injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, 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 terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a készítmény minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**

Az 500 mg-os injekciós üveget 20 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez. Óvatosan meg kell forgatni minden injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. A létrejövő oldat átlátszó, a színe a színtelentől a sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a termék minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**

Az 1000 mg-os injekciós üveget 40 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez. Óvatosan meg kell forgatni minden injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. A létrejövő oldat átlátszó, a színe a színtelentől a sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a termék minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**

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

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel

Németország
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1038/001	Pemetrexed medac 100 mg
EU/1/15/1038/002	Pemetrexed medac 500 mg
EU/1/15/1038/003	Pemetrexed medac 1000 mg

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 27.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. augusztus 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, nº1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Spanyolország

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Csehország

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

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 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed medac 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

Feloldást követően 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, sósav, nátrium- hidroxid (további információért lásd 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)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1038/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed medac 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

Feloldást követően 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, sósav, nátrium-hidroxid (további információért lásd 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)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

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**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1038/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed medac 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

Feloldást követően 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, sósav, nátrium-hidroxid <(további információért lásd 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)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**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**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1038/003

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 medac 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP
A feloldott készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed medac 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

Feloldást követően 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, sósav, nátrium-hidroxid (további információért lásd 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)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Feloldást és hígítást követően intravénás 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**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1038/002

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

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed medac 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

Feloldást követően 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, sósav, nátrium-hidroxid (további információért lásd 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)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ 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**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1038/003

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pemetrexed medac 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Pemetrexed medac 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Pemetrexed medac 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához 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 medac és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pemetrexed medac alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed medac-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pemetrexed medac-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Pemetrexed medac a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

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

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

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

2. Tudnivalók a Pemetrexed medac alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pemetrexed medac-ot

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pemetrexed medac alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Önnek veseproblémája volt vagy van, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat Pemetrexed medac-ot. Minden infúzió előtt vért fognak venni Öntől, hogy ellenőrizték a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Pemetrexed medac-ot kapjon. Kezelőorvosa módosíthatja az adagolást vagy elhalaszthatja a kezelést az Ön általános állapotától függően, vagy ha a vérképe nem megfelelő. Ha Ön ciszplatint is kap, kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön megfelelően hidratált-e (megfelelő mennyiségű folyadék van-e a szervezetében) és hogy megfelelő kezelést kap-e a hányás megelőzésére a ciszplatint alkalmazás előtt és után.
- ha sugárkezelést kapott vagy azt fog kapni, mert a Pemetrexed medac alkalmazásakor előfordulhat korai vagy késői besugárzási reakció.
- ha a közelmúltban oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez rossz hatással lehet a Pemetrexed medac-ra.
- ha szívbetege van, vagy volt korábban.
- Ha Önnek folyadékgyülem van a tüdeje körül, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy ezt a folyadékot eltávolítja a Pemetrexed medac 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 medac

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen gyógyszert szed fájdalom vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére (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 medac infúzió tervezett időpontja és/vagy az Ön vesefunkciós értékei alapján kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy melyik gyógyszert és mikor veheti be. Ha bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed.

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

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség

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

Szoptatás

A Pemetrexed medac kezelés alatt nem szoptathat. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a kezelés befejezése után mikor folytathatja biztonságosan a szoptatást.

Termékenység

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Pemetrexed medac kezelés miatt fáradtnak érezheti magát. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

A Pemetrexed medac nátriumot tartalmaz

Pemetrexed medac 100 mg

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

Pemetrexed medac 500 mg

Ez a gyógyszer 54 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 500 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,70%-ának felnőtteknél.

Pemetrexed medac 1,000 mg

Ez a gyógyszer 108 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 1000 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 5,40%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed medac-ot?

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

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

Ha a Pemetrexed medac-ot ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák

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

Az infúziót általában 3 hetente egyszer fogja kapni.

Kiegészítő gyógyszerek

Kortikoszteroidok

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

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

kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

- láz vagy fertőzés (gyakori, illetve nem gyakori): ha Önnek 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.
- ha mellkasi fájdalmat (gyakori) vagy gyors szívverést érez (nem gyakori).
- ha fájdalmat, pirosságot, duzzanatot vagy fekélyt érez a szájában (nagyon gyakori).
- allergiás reakció: ha bőrkiütése (nagyon gyakori) / égő vagy csípő érzése (gyakori) vagy láza van (gyakori). Ritkán a bőrreakciók súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek. Keresse fel kezelőorvosát, ha súlyos kiütést, viszketést vagy hólyagosodást észlel (Stevens–Johnson-szindróma vagy úgynevezett toxikus epidermális nekrolízis).
- ha fáradtságot, gyengeséget érez, könnyen elfogy a levegője vagy sápadt (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a hemoglobinja, ami nagyon gyakori).
- ha a fogínyból, orrból vagy szájüregből származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a vérlemezkéinek a száma, ami gyakori).
- ha hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy véreset köpettel járó köhögés esetén (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrög utalhat).

A lent felsorolt lehetséges mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő:

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

folyadékszorulat a test szöveteiben, mely duzzanatot okoz

mellkasi fájdalom

az emésztőrendszert bélelő nyálkahártyák gyulladása és fekélyei

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

a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának csökkenése

agyi érkatasztrófa (sztrók)

agyi érelzáródás, az agyi érkatasztrófa (sztrók) egy típusa

koponyaűri vérzés

angina (mellkasi fájdalom, amelyet a szív csökkent véráramlása okoz)

szívroham

koszorúér-szűkület vagy -elzáródás

gyors szívverés

vérellátási zavar a végtagokban

a tüdőartériában jelentkező érelzáródás

a tüdő-nyálkahártya gyulladása és hegesedése légzési problémákkal

végbélvérzés

gyomor-bélrendszeri vérzés

bélrepedés

a nyelőcső-nyálkahártya gyulladása

a vastagbél-nyálkahártya gyulladása, amelyet bél- vagy végbélvérzés kísérhet (kizárólag ciszplatinnal való együttes alkalmazás esetén)

sugárterápia által okozott nyelőcső nyálkahártya-gyulladás, -ödéma, -vörösség és -kimaródás

sugárterápia által okozott tüdőgyulladás

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

a vörösvértestek szétesése

anafilaxiás sokk (súlyos allergiás reakció)

májgyulladás

bőrpír

bőrkiütés, mely a korábban sugárkezelésnek kitett bőrön fordul elő

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

bőr- és a légyszövetfertőzések

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

toxikus epidermális nekrolízis (a súlyos bőrreakciók egy típusa, amely életveszélyes lehet)

autoimmun betegség, amely bőrkiütéshez és hólyagosodáshoz vezet a lábakon, karokon és a hason
bőrgyulladás, amelyet folyadékkal feltöltött hólyagok jelenléte jellemez
a bőr sérülékenysége, hólyagosodása, felmaródása, valamint a bőr hegesedése
bőrpír, fájdalom és duzzanat elsősorban az alsó végtagokon
a bőr és a bőr alatti zsírszövet gyulladása (pszeudocellulitis)
bőrgyulladás (dermatitisz)
bőrgyulladás, bőrvizketés, bőrvörösség, repedések és érdesség kialakulása
erősen viszkető foltok

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pemetrexed medac-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pemetrexed medac?

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.

Pemetrexed medac 100 mg: 100 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed dinátrium hemipentahidráttal formájában) injekciós üvegenként.

Pemetrexed medac 500 mg: 500 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed dinátrium hemipentahidráttal formájában) injekciós üvegenként.

Pemetrexed medac 1000 mg: 1000 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed dinátrium hemipentahidráttal formájában) injekciós üvegenként.

A feloldást követően az oldat 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.

Egyéb összetevők: mannit, sósav és nátrium-hidroxid. Lásd 2. pont: „A Pemetrexed medac nátriumot tartalmaz”

Milyen a Pemetrexed medac külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pemetrexed medac egy gumidugóval rendelkező injekciós üvegben lévő por oldatos infúzióhoz való

koncentrátumhoz.

Fehér, illetve világossárga színű por.

Minden Pemetrexed medac csomag egy 100, 500 vagy 1000 mg pemetrexedet tartalmazó injekciós üvegből áll.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Gyártó

Synthon Hispania SL

C/Castelló nº1, Pol. Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat

Barcelona

Spanyolország

Tel.: +34 936401516

Fax: +34 936401146

Synthon, s.r.o.

Brněnská 32/čp. 597

67801 Blansko

Cseh Köztársaság

Tel.: +420 516 427 311

Fax: +420 516 417 350

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A felhasználásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások.

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és továbbhígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges pemetrexed injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. Pemetrexed medac 100 mg:

A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

Pemetrexed medac 500 mg:

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

Pemetrexed medac 1000 mg:

Az 1000 mg-os injekciós üveget 40 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

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

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

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során:

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

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:

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

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

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

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

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