

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELOÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Pemetrexed Sandoz 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Egy injekciós üvegnyi por 100 mg pemetrexedet tartalmaz (nátrium formájában).

Ismert hatású segédanyag

Egy injekciós üvegnyi por megközelítőleg 11 mg nátriumot tartalmaz.

Pemetrexed Sandoz 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Egy injekciós üvegnyi por 500 mg pemetrexedet tartalmaz (nátrium formájában).

Ismert hatású segédanyag

Egy injekciós üvegnyi por megközelítőleg 54 mg nátriumot tartalmaz.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Egy injekciós üvegnyi por 1000 mg pemetrexedet tartalmaz (nátrium formájában).

Ismert hatású segédanyag

Egy injekciós üvegnyi por megközelítőleg 108 mg nátriumot tartalmaz.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
Fehér, illetve csaknem fehér vagy világossárga színű liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Malignus pleurális mesothelioma

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek második vonalbeli kezelésére javallott, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Pemetrexed Sandoz ciszplatinnal kombinációban

A pemetrexed javasolt adagja 500 mg/testfelszín m^2 intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatinnal 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 adagolásra vonatkozóan lásd a ciszplatin alkalmazási előírását is).

Pemetrexed Sandoz monoterápiában

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

Premedikáció

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

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

Monitorozás

A pemetrexed-kezelésben részesülő betegeknél minden adag előtt ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a minőségi fehérvérsejtszámot és a thrombocytaszámot. Minden egyes kemoterápia előtt vérvizsgálatot kell végezni a vese és májfunkció ellenőrzésére. A kemoterápiás ciklus kezdete előtt a 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/percnek kell lennie.

Az össz bilirubinnem haladhatja meg a normálérték felső határának $\leq 1,5$ -szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), az aszpartát aminotranszferáznak (AST vagy SGOT) és az alanin aminotranszferáznak (ALT vagy SGPT) a normálérték felső határának ≤ 3 -szorosának kell lennie. A normálérték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz-, AST- és ALT-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 ártrendeződésére. A laboratóriumi értékek helyreállítása után a betegeket az 1., 2. és 3. táblázatban ismertetett irányelvek alapján kell ismételtlen kezelni, melyek alkalmazhatók a monoterápiában és a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott Pemetrexed Sandozra is.

1. táblázat - A Pemetrexed Sandozra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – hematológiai toxicitások	
Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrophilszám) < 500/mm ³ és legalacsonyabb thrombocytaszám ≥ 50 000/mm ³	A korábbi (mind a pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám < 50 000/mm ³ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül	A korábbi (mind pemetrexed, mind a ciszplatin) adag 75%-a
Legalacsonyabb thrombocytaszám < 50 000/mm ³ vérzéssel ^a , a legalacsonyabb ANC-től 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 ≥CTC 2. fokú vérzés definíciójának	

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

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

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

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

A pemetrexednek gyermekek esetén malignus pleuralis mesothelioma és nem kissejtes tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

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

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

Nem találtak összefüggést az AST (SGOT), az ALT (SGPT), vagy az összbilirubin érték és a pemetrexed farmakokinetikája között. Ugyanakkor nem vizsgálták külön azokat a májkárosodásban szenvedő betegeket, akiknél a bilirubinszint magasabb a normálérték felső határának 1,5-szeresénél és/vagy az aminoszteroidok 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 Sandoz intravénás alkalmazásra való. A Pemetrexed Sandozt 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján.

A Pemetrexed Sandoz felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket, valaminta gyógyszer 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 dózislimitáló toxicitás. A betegeknél a kezelés alatt figyelemmel kell kísérni a myelosuppressiót és a pemetrexed nem adható a betegeknél addig, amíg az abszolút neutrophilszám (ANC) újra el nem éri a ≥ 1500 sejt/mm³ értéket és a thrombocytaszám vissza nem tér $\geq 100\,000$ sejt/mm³ értékre. A további ciklusok során szükséges dóziscsökkentés a korábbi ciklusok során észlelt legalacsonyabb ANC értéken, thrombocytaszámon és maximális nem-hematológiai toxicitáson alapul (lásd 4.2 pont).

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

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

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

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknél kerülniük kell a nemszteroid gyulladáscsökkentő 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 insipidus és renalis tubularis necrosist is jelentettek. Az említett események zöme a pemetrexed adásának leállítása után rendeződött. A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy fennáll-e akut tubularis necrosis, csökkent vesefunkció, valamint a nephrogen diabetes insipidus jelei és tünetei (pl. hypernatraemia).

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

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

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

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

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

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

Irradiációs pneumonitis eseteket jelentettek olyan betegeknél, akik a pemetrexed-kezelést megelőzően, azzal egyidejűleg vagy azt követően sugárkezelésben részesültek. Ezekre a betegekre különös

figyelmet kell fordítani és elővigyázatosság szükséges egyéb radioszenzitizáló hatású anyagok használata esetén.

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

Segédanyagok

Pemetrexed Sandoz 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

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

A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. Az emberi máj mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a pemetrexed várhatóan nem gátolja klinikailag jelentős mértékben a CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, és CYP1A2 által metabolizált 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 ellenjavallott: Sárgaláz vakcina: fatális generalizált vakcinációs betegség kockázata (lásd 4.3 pont).

Együttes alkalmazás nem javasolt: Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz, melynek egyidejű alkalmazása ellenjavallott): 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 korban lévő nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A pemetrexednek genetikai károsodást okozó hatásai lehetnek. Fogamzóképes korban lévő 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 terhesség alatt történő alkalmazása feltehetően súlyos congenitális malformációt okoz. Az állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A pemetrexed alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges, 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. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a mellékhatások kockázatát nem lehet kizárni. A pemetrexed alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt érdeklődjenek utána a spermatóriumképzés 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 – ami anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg –, és a gastrointestinális toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, az aminoszén-szén-értékek emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, kiütés, infekció/szeepszis és

neuropathia. A ritkán tapasztalt események közé tartozik a Stevens-Johnson szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis.

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 ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	infekció ^a pharyngitis	sepsis ^b			dermo-hypodermatitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia leukopenia haemoglobinszint csökkenése	láz neutropenia thrombocytaszám csökkenése	pancytopenia	autoimmun haemolyticus anaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenység		anaphylaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		dehidráció				
Idegrendszeri betegségek és tünetek		ízérzés zavara perifériás motoros neuropathia perifériás szenzoros neuropathia szédülés	acut cerebrovasculáris esemény ischaemiás stroke intracranialis vérzés			
Szembetegségek és szemészeti tünetek		conjunctivitis szemszárazság fokozott könnyezés keratoconjunctivitis sicca szemhéj oedema a szem felszínének				

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
		betegsége				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		szívelégtelenség arrhythmia	angina myocardialis infarctus coronaria betegség supraventricularis arrhythmia			
Érbetegségek és tünetek			perifériás ischaemia ^c			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			pulmonalis embolizáció interstitialis pneumonitis ^{bd}			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	stomatitis étvágytalanság hányás hasmenés hányinger	emésztési zavar székrekedés hasi fájdalom	rectalis vérzés gastrointestinalis vérzés intestinalis perforáció oesophagitis colitis ^e			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		SGPT (ALAT)-szint emelkedése SGOT (ASAT)-szint emelkedése		hepatitis		
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	vese-elégtelenség glomerularis				nephrogen diabetes insipidus

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
	szérum-kreatininszint emelkedése ^c	filtrációs ráta csökkenése				renalis tubularis necrosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság	láz fájdalom oedema mellkasi fájdalom nyálkahártyagyulladás				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Gamma-glutamil-transzferázszint emelkedése				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			irradiációs oesophagitis irradiációs pneumonitis	a besurgázott bőr túlérzékenysége (ún. recall phenomenon)		

^a neutropeniával és anéklül

^b néhány esetben halálos kimenetelű

^c időnként a végtagok necrosisához vezet

^d légzési elégtelenséggel

^e kizárólag ciszplatinnal való kombináció esetén látható

^f elsősorban az alsó végtagok esetén

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Folsav analógok, ATC kód: L01BA04

A pemetrexed 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 szintetáz (TS), a dihidrofolát reduktáz (DHFR) és a glicinamid ribonukleotid formiltranszferáz (GARFT), amelyek a legfontosabb folsav-dependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed a csökkent folsav-hordozó és a membrán folsavkötő fehérje transzport rendszereivel jut be a sejtbe. A sejtbe jutva a pemetrexed gyorsan és hatékonyan alakul át a 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 intracelluláris felezési ideje hosszabb, ami a gyógyszer hosszabb hatástartamát eredményezi a malignus sejtekben.

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

Klinikai hatásosság

Mesothelioma

Az EMPHACIS - egy multicentrikus, randomizált, egyszeres vak, III. fázisú vizsgálat – amelyben 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 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 a vizsgálati szerrel kezelt betegen elvégezték. Alcsoport-elemzést azokkal a betegekkal 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 - Pemetrexed plusz ciszplatin vs. ciszplatin hatásossága malignus pleurális 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% CI)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank p-érték*	0,020		0,051	
A daganat progressziójáig eltelt medián idő (hónap) (95% CI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log rank p-érték*	0,001		0,008	
A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (hónapok) (95% CI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log rank p-érték*	0,001		0,001	
Összesített válaszarány** (95% CI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fisher-féle egzakt p-érték*	< 0,001		< 0,001	
Rövidítés: CI = konfidencia intervallum				
* p-érték a kezelési karok közötti összehasonlításra vonatkozik.				
** A pemetrexed/ciszplatin karon, randomizált és kezelt betegek (n = 225) és teljes szupplementációban				

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 betegekre vonatkozóan. Az 500 mg/m² dózisban, monoterápiában adott pemetrexedet 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegnél vizsgálták. A teljes válaszarány 14,1% volt.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma NSCLC, második vonalbeli kezelés

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

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

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

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

Rövidítések:

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

NSCLC, első vonalbeli kezelés

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

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

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

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

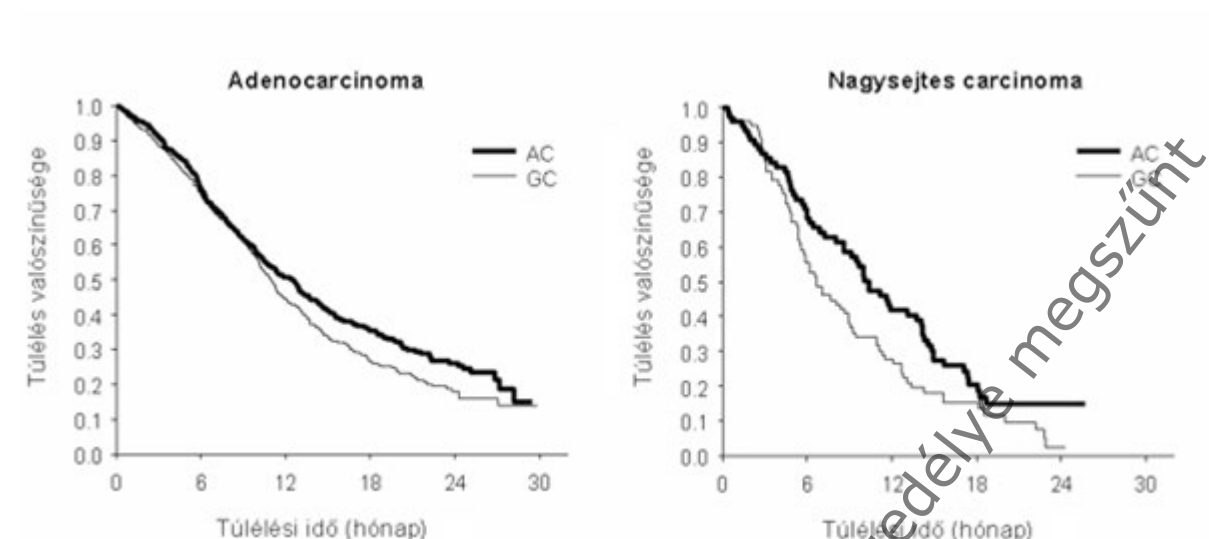
7. táblázat: A pemetrexed-ciszplatin hatásossága a gemcitabin-ciszplatin kombinációval szemben a nem-kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.

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

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

^a Statisztikailag szignifikáns a „nem rosszabb” típusú (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 görbái



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

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

NSCLC, fenntartó kezelés

JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care, BSC) ($n = 441$) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC ($n = 222$) alkalmazásával, olyan lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem kissejtes 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 vettek be a vizsgálatba. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG performance-státusza 0 vagy 1 volt. A betegek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt a pemetrexed esetében és 3,5 ciklus volt placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be ≥ 6 ciklus pemetrexed-kezelést és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be ≥ 10 ciklus pemetrexed-kezelést.

A vizsgálat elérte elsődleges végpontját és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) a pemetrexed-kezelési karon, a placebo-karhoz képest ($n = 581$, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív házard = 0,60, 95% 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 házard = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

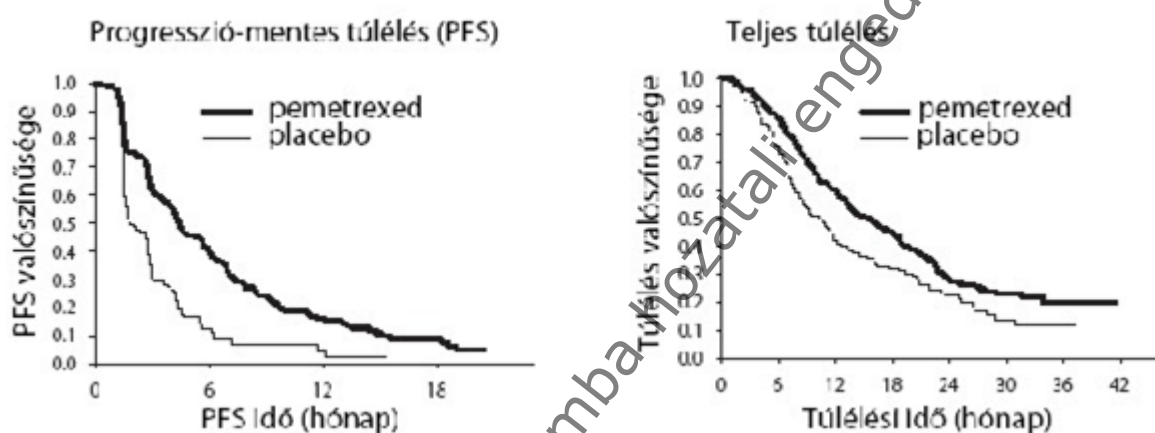
Más pemetrexed-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is a hatásosság NSCLC szövettani típusa szerinti különbségét észlelték. Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) ($n = 430$, populáció független értékelése) a medián PFS 4,4 hónap volt a pemetrexed-karon és 1,8 hónap a placebo-karon, relatív házard=0,47, 95% 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 = 0,71, 95% 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% CI = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

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

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

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



PARAMOUNT-vizsgálat

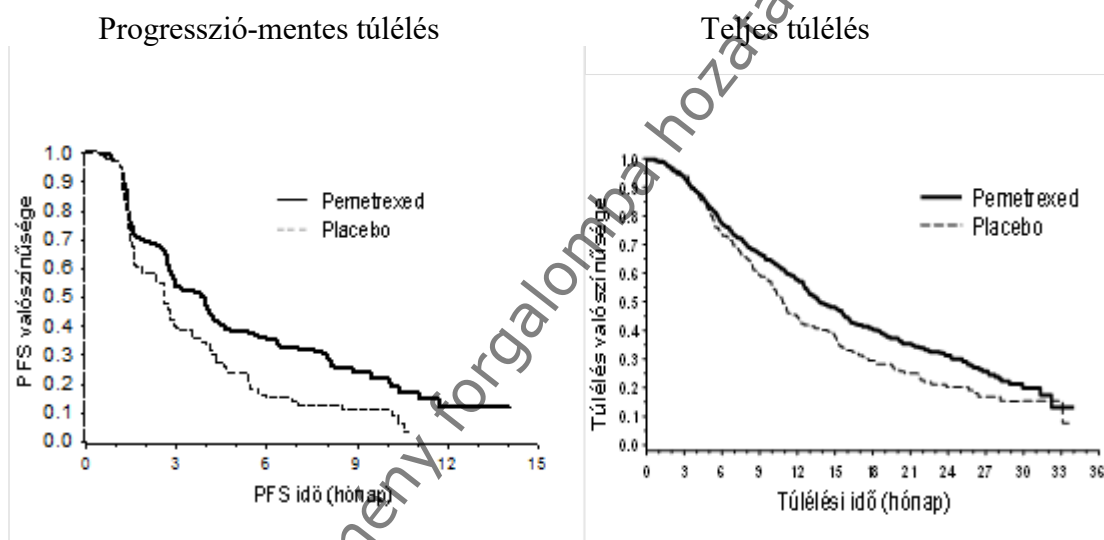
Egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze a pemetrexed és a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care, BSC) ($n = 359$) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC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

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

a vizsgáló által megállapított PFS medián értéke 6,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 5,6 hónap a placebo-karon (relatív hazard = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

A pemetrexed-ciszplatin indukciós kezelést (4 ciklus) követően a pemetrexed-kezelés statisztikailag előnyösebb volt a placebónál a teljes túlélés tekintetében (medián érték 13,9 hónap versus 11,0 hónap, relatív hazard = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). A végső túlélési analízis idején a pemetrexed-karon a betegek 28,7%-a volt életben vagy kimaradt a követésből, míg a placebo-karon 21,7% volt ez az arány. A pemetrexed relatív terápiás hatása konzisztens volt minden alcsoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és életkort), és hasonló volt ahhoz, amit a nem korrigált teljes túlélés- és a PFS-analízisek során észleltek. A pemetrexeddel kezelt betegek 1 éves és 2 éves túlélési aránya 58%, illetve 32%, míg a placebóval kezelték 45%, illetve 21% volt. A pemetrexed+ ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől a betegek teljes túlélésének medián értéke 16,9 hónap volt a pemetrexed-karon és 14,0 hónap volt a placebo-karon (relatív hazard = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96). Azon betegek aránya, akik a vizsgálatot követően kezelésben részesültek, 64,3% volt a pemetrexed-karon és 71,7% volt a placebo-karon.

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



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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

A pemetrexed farmakokinetikai paramétereit a ciszplatín 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 szájpadasadást okozott.

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

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

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

A pemetrexed fizikailag inkompatibilis a kalcium-tartalmú oldószerekkel, például a Ringer-laktát és Ringer-oldattal.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegben:

2 év

Feloldás utáni koncentrátum és hígítás utáni infúziós oldat:

A Pemetrexed Sandoz feloldásával készített oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C-8 °C, valamint 25 °C alatti hőmérsékleten tárolva 4 napig bizonyított.

A Pemetrexed Sandoz alkalmazásra kész infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C-8 °C hőmérsékleten 4 napig, 25 °C alatt tárolva 2 napig bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontást követően eltelt időért és a tárolás körülményeiért a felhasználó felelős, s rendes körülmények között a tárolási idő 2 °C-8 °C-os hőmérsékleten nem haladhatja meg a 24 órát, ha csak az oldat feloldása és hígítása nem ellenőrzött és jóváhagyott aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Pemetrexed Sandoz 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

100 mg pemetrexed – lepattintható kupakkal kombinált, rolnizott alumínium kupakkal és klórbutil gumidugóval lezárt – átlátszó, színtelen, I-es típusú, 10 ml-es injekciós üvegben.

Dobozonként 1 db injekciós üveg műanyag védőcsomagolásban.

Pemetrexed Sandoz 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

500 mg pemetrexed – lepattintható kupakkal kombinált, rolnizott alumínium kupakkal és klórbutil gumidugóval lezárt – átlátszó, színtelen, I-es típusú, 50 ml-es injekciós üvegben.

Dobozonként 1 db injekciós üveg műanyag védőcsomagolásban.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1000 mg pemetrexed – lepattintható kupakkal kombinált, rolnizott alumínium kupakkal és klórbutil gumidugóval lezárt – átlátszó, színtelen, I-es típusú, 100 ml-es injekciós üvegben.

Dobozonként 1 db injekciós üveg műanyag védőcsomagolásban.

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 Sandoz injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.

Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 a színtelentől a sárgáig vagy zöldes-sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a készítmény minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**

4. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval, vagy tartósítószer-mentes 50 mg/ml (5%) glükóz 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 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Ausztria

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1037/001
EU/1/15/1037/002
EU/1/15/1037/003

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. szeptember 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. augusztus 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ. hónap NN.}>

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Ausztria

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
A-4866 Unterach
Ausztria

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Szlovénia

A gyógyszer nyomtatott betegtájékoztatójának tartalmaznia kell az adott gyártási tétel felszabadítójának a nevét és a címét.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 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.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Sandoz 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 100 mg pemetrexedet tartalmaz (dinátrium formájában).

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot (E421), és a pH beállításához sósavat és nátrium-hidroxidot tartalmaz.

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 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

Felhasználható:
A feloldott készítmény lejárati idejét a betegtájékoztató tartalmazza.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)

EU/1/15/1037/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

Pemetrexed Sandoz 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
A feloldott készítmény lejáratát idejét a betegtájékoztató tartalmazza.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Sandoz 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 500 mg pemetrexedet tartalmaz (dinátrium formájában).

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot (E421), és a pH beállításához sósavat és nátrium-hidroxidot tartalmaz.

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 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

Felhasználható:
A feloldott készítmény lejárati idejét a betegtájékoztató tartalmazza.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)

EU/1/15/1037/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pemetrexed Sandoz 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 1000 mg pemetrexedet tartalmaz (dinátrium formájában).

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot (E421), és a pH beállításához sósavat és nátrium-hidroxidot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 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

Felhasználható:
A feloldott készítmény lejárati idejét a betegtájékoztató tartalmazza.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1037/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Pemetrexed Sandoz 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Pemetrexed Sandoz 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Pemetrexed Sandoz 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 Önél 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 Sandoz, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pemetrexed Sandoz alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Sandozt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pemetrexed Sandozt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Pemetrexed Sandoz a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

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

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

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

2. Tudnivalók a Pemetrexed Sandoz alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pemetrexed Sandozt

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

Közölje kezelőorvosával, ha a közelmúltban oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez rossz hatással lehet a Pemetrexed Sandozra.

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 Sandoz 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 Sandoz

Kérjük, közölje kezelőorvosával, ha bármilyen gyógyszert szed fájdalom vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére (pl. mint amilyenek az ún. nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek, beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. A Pemetrexed Sandoz infúzió tervezett időpontja és/vagy az Ön vesefunkciós értékei alapján kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy melyik gyógyszert és mikor veheti be. Ha bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, **közölje kezelőorvosával**. A Pemetrexed Sandoz alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt Pemetrexed Sandozt kap.

A nőknek a Pemetrexed Sandoz-kezelés alatt és az utolsó adag beadását követően 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, közölje kezelőorvosával.

A Pemetrexed Sandoz alkalmazása alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Férfiaknak ajánlatos a Pemetrexed Sandoz-kezelés alatt, és azt követően 3 hónapig tartózkodniuk a gyermeknemzéstől, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Pemetrexed Sandoz-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 Sandoz 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 Sandoz-kezelés miatt fáradtnak érezheti magát. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

A Pemetrexed Sandoz nátriumot tartalmaz

Pemetrexed Sandoz 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Sandozt?

A Pemetrexed Sandoz 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 kezelőorvos fogja összekeverni a Pemetrexed Sandoz port a beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) steril nátrium-klorid oldatos injekcióval.

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

Ha a Pemetrexed Sandozt ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák

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

Az infúziót általában 3 hetente egyszer fogja kapni.

Kiegészítő gyógyszerek

Kortikoszteroidok: kezelőorvosa szteroid tablettákat fog felírni Önnek (naponta kétszer 4 milligramm dexametazonnak megfelelő mennyiségben), melyet a Pemetrexed Sandoz-kezelés előtti napon, a kezelés napján, valamint az azt követő napon kell bevennie. Ez a gyógyszer csökkenti azoknak a bőrreakcióknak a gyakoriságát és súlyosságát, amelyek a daganatellenes kezelése alatt előfordulhatnak.

Vitaminpótlás: kezelőorvosa szájon át szedhető folsavat (vitamint) vagy folsav-tartalmú multivitamint (350-1000 mikrogramm) fog felírni Önnek, melyet naponta egyszer kell szednie a Pemetrexed Sandoz-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első Pemetrexed Sandoz-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Pemetrexed Sandoz adagot követő 21. napig kell folytatnia. B₁₂-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a Pemetrexed Sandoz adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Pemetrexed Sandoz-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): 38°C-os vagy magasabb láza van, verejtékezik vagy a fertőzés egyéb jelei észlelhetők (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb fehérvérsejtje van, ami nagyon gyakori). A fertőzés (szepszis) súlyos lehet és halálhoz vezethet.
- Mellkasi fájdalmat (gyakori) vagy gyors szívverést érez (nem gyakori).
- Fájdalmat, pirosságot, duzzanatot vagy fekélyt érez a szájában (nagyon gyakori).
- Allergiás reakció: bőrkiütése (nagyon gyakori) / égő vagy csípő érzése (gyakori), vagy láza van (gyakori). Ritkán a bőrreakciók súlyosak lehetnek és halálhoz vezethetnek. Keresse fel kezelőorvosát, ha súlyos kiütést, viszketést vagy hólyagosodást észlel (Stevens-Johnson-szindróma vagy ún. toxikus epidermális nekrolízis).
- Fáradtságot, gyengeséget érez, könnyen elfogy a levegője vagy sápadt (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a haemoglobinja, ami nagyon gyakori).
- A fogínyből, orrból vagy szájüregből származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a vérlemezkék száma, ami nagyon gyakori).
- Hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy véres köpettel járó köhögés esetén (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrögge utalhat).

A Pemetrexed Sandoz alkalmazásakor észlelt mellékhatások közé tartozhat:

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

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

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- szepszis
- alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa) lázzal
- alacsony vérlemezkeszám
- allergiás reakció
- kiszáradás
- az ízézés megváltozása
- a motoros idegek károsodása, ami elsősorban a karokon és a lábakon jelentkező izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezethet
- az érző idegek károsodása, ami érzésvesztést, égő fájdalmat és bizonytalan járást okozhat
- szédülés
- a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) gyulladása

- szemszárazság
- könnyezés
- a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) és a szaruhártya (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
- bőrvizketés
- testszerte jelentkező, céltáblára emlékeztető bőrkiütés
- hajhullás
- csalaníkiütés
- a veseműködés leállása
- a veseműködés csökkenése
- láz
- fájdalom
- folyadéksziporulat a test szöveteiben, mely duzzanatot okoz
- mellkasi fájdalom
- az emésztőrendszert bélelő nyálkahártyák gyulladása és fekélyei

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

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

Bármely fenti 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 a Pemetrexed Sandozt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő után („Felhasználható:”/”Felh.:”) ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Feloldás és hígítás után:

A Pemetrexed Sandoz feloldásával készített oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C-8 °C, valamint 25°C alatti hőmérsékleten tárolva 4 napig bizonyított.

A Pemetrexed Sandoz alkalmazásra kész infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitása 2°C-8°C hőmérsékleten 4 napig, 25°C alatt tárolva 2 napig bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontást követően eltelt időért és a tárolás körülményeiért a felhasználó felelős, s rendes körülmények között a tárolási idő 2°C-8°C -os hőmérsékleten nem haladhatja meg a 24 órát, hacsak az oldat feloldása és hígítása nem ellenőrzött és jóváhagyott aseptikus körülmények között történt.

Ne használja ezt a gyógyszert, ha az oldatban részecskéket vagy elszíneződést lát.

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 Sandoz?

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Egy injekciós üvegnyi por 100 milligramm pemetrexedet tartalmaz (dinátrium formájában).

Pemetrexed Sandoz 500 mg: Egy injekciós üvegnyi por 500 milligramm pemetrexedet tartalmaz (dinátrium formájában).

Pemetrexed Sandoz 1000 mg: Egy injekciós üvegnyi por 1000 milligramm pemetrexedet tartalmaz (dinátrium formájában).

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

Egyéb összetevők: mannit (E421), sósav (pH beállításához) és nátrium-hidroxid (pH beállításához) (lásd 2. pontot „A Pemetrexed Sandoz nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Pemetrexed Sandoz külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pemetrexed Sandoz egy injekciós üvegben lévő por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Fehér, illetve csaknem fehér vagy világossárga színű liofilizált por.

Minden Pemetrexed Sandoz csomag egy műanyag védőcsomagolásban lévő injekciós üveget tartalmaz, amelyben 100 mg, 500 mg vagy 1000 mg pemetrexed található.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Ausztria

Gyártó:

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Ausztria

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach
Ausztria

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Szlovénia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

Сандоз България КЧТ
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 – Nusle
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mrieħel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033, Madrid
España
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr.7A,
540472 Târgu Mureș
+40 21 4075160

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 50 706 111

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Tlf: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiale
K.Valdemāra iela 33-29
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A felhasználásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és továbbhígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges Pemetrexed Sandoz injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 vagy zöldes-sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a készítmény minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**
4. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval, vagy tartósítószer-mentes 50 mg/ml (5%) glükóz 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.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt