



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Pemetrexed Oncoeuropa

**100 mg, 500 mg por oldatos infúzióhoz való
koncentrátumhoz**

(pemetrexed-dinátrium)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Onco-Europe Kft.

Kelt: 2016. április 13.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	9
I. Bevezetés	10
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	11
II.2 Hatóanyag	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	14
III.2 Farmakológia	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	17
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	18
IV.2.2 Bioegyenértékűség	18
IV.3 Farmakodinámia	19
IV.4 Klinikai hatásosság	19
IV.5 Klinikai biztonságosság	19
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	19
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	19
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	20
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	20
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	22
V.2 Osztályozás	22
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	23
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Pemetrexed Oncoeuropa 100 mg és 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onco-Europa Kft.

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed. 100 milligramm, illetve 500 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium formájában) injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz.

Az alkalmazás előtt egy egészségügyi szakembernek tovább kell hígítania.

Egyéb összetevők: mannit, sósav és nátrium-hidroxid.

A Pemetrexed Oncoeuropa injekciós üvegben lévő por, melyből először koncentrátum, majd oldatos infúzió készíthető. Fehér, illetve világossárga vagy zöldessárga színű liofilizált por.

Dobozonként egy Pemetrexed Oncoeuropa injekciós üveget tartalmaz.

A Pemetrexed Oncoeuropa a daganatok kezelésében használt gyógyszer. A malignus pleurális mezotelióma (rosszindulatú daganat, ami a mellhártyát érinti) kezelésére szolgál, a ciszplatinnal, egy másik daganatellenes szerrel kombinációban adják olyan betegeknek, akik nem részesültek előzetes daganatellenes kezelésben.

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

Pemetrexed Oncoeuropa-ot rendelhetnek a betegnek, ha előrehaladott stádiumú tüdőrákja van, amennyiben reagált a kezelésre, illetve állapota nagymértékben változatlan maradt a kezdeti kemoterápiát követően.

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

Tudnivalók a Pemetrexed Oncoeuropa alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Pemetrexed Oncoeuropa olyan betegnél

- aki allergiás a pemetrexedre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- aki szoptat; a Pemetrexed Oncoeuropa-kezelés alatt abba kell hagynia a szoptatást,
- aki a közelmúltban kapott vagy hamarosan kap sárgaláz elleni oltóanyagot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Akinek veseproblémája volt előzőleg vagy van jelenleg, beszélje meg kezelőorvosával, mivel előfordulhat, hogy nem kaphat Pemetrexed Oncoeuropa-ot.

Minden infúzió előtt vért vesznek a betegtől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy Pemetrexed Oncoeuropa-ot kapjon. Kezelőorvosa módosíthatja az adagolást vagy elhalaszthatja a kezelést az általános állapotától függően, vagy ha a vérkép nem megfelelő. Aki ciszplatint is kap, annak kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy megfelelően hidratált-e (megfelelő mennyiségű folyadék van-e a szervezetében) és hogy megfelelő kezelést kap-e a hányás megelőzésére a ciszplatin alkalmazása előtt és után.

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

Közölje kezelőorvosával, akinek nemrégiben oltóanyagot adtak be, minthogy a Pemetrexed Oncoeuropa alkalmazása károsan befolyásolhatja az állapotát..

Közölje kezelőorvosával, akinek szívbetegsége van, vagy volt korábban.

Akinek folyadékgyülem van a tüdeje körül, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy ezt a folyadékot eltávolítja a Pemetrexed Oncoeuropa alkalmazása előtt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek és serdülőknek nem javallott a Pemetrexed Oncoeuropa alkalmazása.

Egyéb gyógyszerek és a Pemetrexed Oncoeuropa

Közölje kezelőorvosával, aki bármilyen fájdalomcsillapítót vagy gyulladáscsökkentőt szed (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 Oncoeuropa infúzió tervezett időpontja és/vagy a beteg vesefunkciós értékei alapján kezelőorvos meg fogja mondani, hogy melyik gyógyszert és mikor veheti be.

Feltétlenül tájékoztatni kell kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes, terhességet tervez, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, közölje kezelőorvosával. A Pemetrexed Oncoeuropa alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. A kezelőorvos meg fogja beszélni a beteggel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt Pemetrexed Oncoeuropa-ot kap. Nőknek a Pemetrexed Oncoeuropa-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Aki szoptat, közölje kezelőorvosával. Ugyanis a szoptatást a Pemetrexed Oncoeuropa-kezelés

alatt meg kell szakítani.

Termékenység: férfiaknál nem javasolt a gyermeknemzés a Pemetrexed Oncoeuropa-kezelés alatt, és az azt követő 6 hónapban, ezért a férfi betegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és 6 hónapig azt követően. Aki a kezelés alatt vagy a kezelést követő 6 hónapban gyermeknemzést tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát. A kezelés elkezdése előtt kérhet a sperma tárolására vonatkozó tanácsadást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A beteg a Pemetrexed Oncoeuropa-kezelés miatt fáradtnak érezheti magát. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépekkel dolgozik.

A Pemetrexed Oncoeuropa nátriumot tartalmaz

A Pemetrexed Oncoeuropa 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz kb. 2,3 mmol (54 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Az ellenőrzött nátriumtartalmú diétát tartó betegeknél ezt figyelembe kell venni.

A Pemetrexed Oncoeuropa 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz lényegében nátrium-mentesnek tekinthető.

Hogyan kell alkalmazni a Pemetrexed Oncoeuropa-ot?

A Pemetrexed Oncoeuropa adagja 500 mg testfelszín négyzetméterenként. A beteg testfelszínét a testmagassága és testsúlya alapján számolják ki. A kezelőorvos ennek alapján határozza meg a megfelelő adagot az adott beteg számára. A vérképtől és az általános állapottól függően ezt az adagot lehet módosítani, vagy a kezelést el lehet halasztani. A kórházi gyógyszerész, nővér vagy orvos fogja összekeverni a Pemetrexed Oncoeuropa port a beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) steril nátrium-klorid oldatos injekcióval.

A beteg a Pemetrexed Oncoeuropa-ot mindig infúzióban fogja kapni az egyik vénájába. Az infúzió körülbelül 10 percig fog tartani.

Ha a Pemetrexed Oncoeuropa-ot ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák, a kezelőorvos vagy a kórházi gyógyszerész fogja kiszámítani az adott betegnek szükséges adagot a testmagassága és testsúlya alapján. A ciszplatint szintén infúzióban adják be az egyik vénába, körülbelül 30 perccel a Pemetrexed Oncoeuropa infúzió befejezését követően. A ciszplatint infúzió körülbelül 2 óráig fog tartani.

Az infúziót általában 3 hetente egyszer adják.

Kiegészítő gyógyszerek

Kortikoszteroidok: a kezelőorvos szteroid tablettákat fog rendelni a betegnek (naponta kétszer 4 milligramm dexametazonnak megfelelő mennyiségben), melyet a Pemetrexed Oncoeuropa-

kezelés előtti napon, a kezelés napján, valamint az azt követő napon kell bevenni. Ez a gyógyszer csökkenti azoknak a bőrreakcióknak a gyakoriságát és súlyosságát, ami a daganatellenes kezelése alatt fordulhat elő.

Vitaminpótlás: a kezelőorvos szájon át szedhető folsavat (vitamint) vagy folsav-tartalmú multivitamin (350-1000 mikrogramm) rendel a betegnek, melyet naponta egyszer kell szedni a Pemetrexed Oncoeuropa-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevenni az első Pemetrexed Oncoeuropa-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó Pemetrexed Oncoeuropa adagot követő 21. napig kell folytatni. B₁₂-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) a Pemetrexed Oncoeuropa adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 Pemetrexed Oncoeuropa-kezelési ciklusnak felel meg). A B₁₂-vitamint és a folsavat azért kapja a beteg, hogy a daganatellenes kezelés lehetséges toxikus hatásait csökkentsék.

Lehetséges mellékhatások

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

A betegnek 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 orvosát, aki a 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 hemoglobinja, ami nagyon gyakori);
- a fogínyből, orrból vagy szájból származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálisnál kevesebb a vérlemezkék száma, ami nagyon gyakori);
- hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy köhög és véreset köp (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrögge utalhat).

A Pemetrexed Oncoeuropa alkalmazásakor észlelt további mellékhatások közé tartozhatnak a következők.

Nagyon gyakori (10-ből több, mint egy beteget érinthet):

- alacsony fehérvérsejtszám,
- alacsony hemoglobinszint (vérszegénység jele),
- alacsony vérlemezkészám,
- hasmenés,
- hányás,
- fájdalom, pirosság, duzzanat vagy fekély a szájüregben,
- hányinger,

- étvágytalanság,
- fáradtság,
- bőrkiütés,
- hajhullás,
- székrekedés,
- érzéskiesés,
- vese: kóros vérvizsgálati eredmények.

Gyakori (100-ból 1-10 beteget érinthet):

- allergiás reakció: bőrkiütés, illetve égő vagy csípő érzés,
- fertőzés, beleértve a szepszist,
- láz,
- kiszáradás,
- veseelégtelenség,
- bőrirritáció és viszketés,
- mellkasi fájdalom,
- izomgyengeség,
- kötőhártya-gyulladás,
- gyomorpanasz,
- hasi fájdalom,
- az ízérzés megváltozása,
- máj: kóros vérvizsgálati eredmények,
- könnyezés.

Nem gyakori (1000-ból 1-10 beteget érinthet):

- heveny veseelégtelenség,
- szapora szívverés,
- a nyelőcső belső felszínének a gyulladást tapasztalták pemetrexed/sugárkezelés alkalmazásakor,
- kolitisz (a vastagbél nyálkahártyájának gyulladása, melyet bél- vagy végbélvérzés kísérhet),
- intersticiális pneumonitisz (a tüdő-léghólyagocskák hegesedése),
- ödéma (folyadékgyülem a test szövetekben, mely duzzanatot okoz),
- a többnyire egyéb daganatellenes szerrel együttesen alkalmazott Pemetrexed Oncoeuropa-kezelés ideje alatt néhány betegnél szívrohamot, szélütést vagy átmeneti agyi keringési zavart észleltek,
- úgynevezett pánцитопénia - a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék együttesen előforduló alacsony száma,
- irradiációs pneumonitisz (a tüdő-léghólyagocskák hegesedése sugárkezelést követően) fordulhat elő olyan betegeknél, akik sugárkezelést kaptak a pemetrexed-kezelés előtt, alatt vagy azután,
- a végtagokban kialakuló fájdalmat, alacsony hőmérsékletet és elszíneződést jelentettek,
- vérrögök a tüdő ereiben (tüdőembólia).

Ritka (10 000-ból 1-10 beteget érinthet):

- súlyos napégéshez hasonló bőrkiütés, mely a korábban sugárkezelésnek kitett bőrön fordulhat elő, napokkal vagy akár évekkel a besugárzást követően,

- hólyagos bőrbetegségek, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát és az ún. toxikus epidermális nekrolízist is,
- úgynevezett hemolitikus anémia (a vörösvértestek szétesése következtében kialakuló vérszegénység),
- májgyulladás (hepatítisz),
- anafilaxiás sokk (súlyos allergiás reakció).

Hogyan kell a Pemetrexed Oncoeuropa-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A bontatlan injekciós üveg nem igényel különleges tárolást.

Az elkészített és infúzió beadására kész oldatokat azonnal fel kell használni. A pemetrexed utasítás szerint elkészített és infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás mellett – 24 órán át bizonyítottan megtartották.

Ez a gyógyszer csak egyszeri alkalmazásra szolgál.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Pemetrexed Oncoeuropa 100 mg és 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2016. február 19-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Pemetrexed Oncoeuropa 100 mg és 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onco-Europe Kft.

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.

A készítmény javallatai:

- malignus pleurális mesothelioma: a pemetrexed ciszplatinnal kombinációban a nem reze-kálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem része-sült betegek kezelésére javallt;
- nem kissejtes tüdőcarcinoma: a pemetrexed ciszplatinnal kombinációban lokálisan előreha-ladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére javallt, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével.
- A pemetrexed monoterápiában
 - fenntartó kezelésként olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt (a szövettanilag döntően lap-hámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével), akiknél a betegség nem prog-rediált közvetlenül a platina alapú kemoterápiát követően.
 - a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szen-vedő betegek második vonalbeli kezelésére javallt, a szövettanilag döntően laphám-sejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Pemetrexed Oncoeuropa 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gyógyszerkészítmény pemetrexed-dinátrium-ot tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány jogalapja hivatkozó, generikus. A referens készítmény az Alimta 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Eli Lilly Nederland B.V., EU/1/04/290/001).

A referens gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

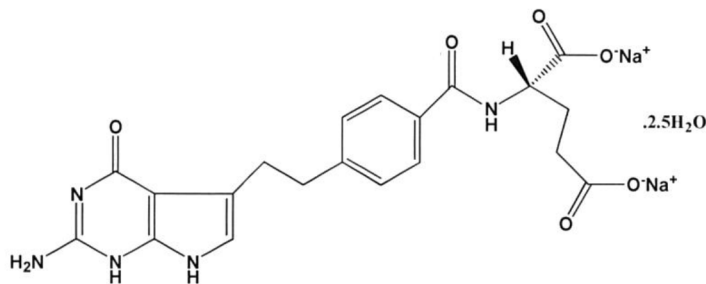
II.2 Hatóanyag

A pemetrexed-dinátrium hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): pemetrexed-dinátrium

Kémiai név: (2*S*) di-nátrium-N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-5-il) etil]benzoil]-L-glutamát hemipentahidrát.

Szerkezet:



A pemetrexed-dinátrium fehér vagy csaknem fehér, higroszkópos por, vízben és 0,1 M koncentrációjú nátrium-hidroxid oldatban bőségesen, metanolban mérsékelten, 0,1 M koncentrációjú sósav oldatban alig, N,N-dimetil-formamidban, etil-acetátban, etanolban és acetonban gyakorlatilag nem oldódik. A molekula egy kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag a (2*S*)-izomer.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag ezzel a kristályvizes formával nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó részben a pemetrexed-dinátrium heptahidrát gyógyszerkönyvi cikkelyével egyező (kémhatás, bakteriális endotoxin), részben saját minőségi követelményeket dolgozott ki. Ez a következő követelményeket tartalmazza: küllem, azonosítás, klorid-tartalom, oldat színe és tisztasága, víztartalom, szulfát, optikai forgatóképesség, mikrobiológiai tisztaság, hatóanyag-tartalom, szennyezők és oldószermaradványok.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q3 útmutatójával – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagot tartalmazza: mannit, sósav (pH beállításhoz) és nátrium-hidroxid (pH beállításhoz).

A készítmény külleme: fehér vagy illetve világossárga vagy zöldsárga színű por.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeknek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

Csomagolás: átlátszó injekciós üveg szürke klórbutil gumidugóval, alumínium-kupakkal és kék polipropilén védőlappal.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 3 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülménye: „Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.”

Az termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Pemetrexed Oncoeuropa 100 mg és 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A pemetrexed farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően nem volt szükséges további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálat elvégzése a hatóanyagra vonatkozóan a készítmény terápia előny/hátrány arányának eldöntéséhez.

A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag nem-klinikai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

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

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

III.3 Farmakokinetika

A pemetrexed-felszívódást, -eloszlást, -metabolizmust és -kiválasztást CD-1 egerekben és beagle kutyákban vizsgálták.

Egérben a *per os* adagolt 20 mg/kg pemetrexed 13 %-a szívódott fel; a klinikai fejlesztéshez intravénás (i.v.) alkalmazást választottak.

Egérben és beagle kutyában az alábbi farmakokinetikai paramétereket mérték:

- egér: 20 mg/kg pemetrexed i.v. egyszeri dózis beadását követően a $C_{max} = 40,779$ ng/ml, $AUC_{0-t} = 30,794$ ng.h/ml; az eliminációs féleletidő $t_{1/2} = 7.0$ h volt;
- beagle kutya: 25 mg/kg pemetrexed i.v. egyszeri dózis beadását követően a $C_{max} = 145,367 \pm 5,954$ ng/ml, $AUC_{0-t} = 122,790 \pm 4,401$ ng.h/ml, $AUC_{inf} = 123,020 \pm 4,280$ ng.h/ml, $t_{1/2} = 4.1 \pm 0.5$ h, $CL = 3.4 \pm 0.1$ ml/min/kg and $Vd = 1.3 \pm 0.2$ L/kg volt.

A pemetrexed lineáris farmakokinetikát mutat.

A pemetrexed gyors eloszlást mutat, melyet gyors vizelettel ill. epével történő elimináció követ. Ez utóbbi kifejezett az egér esetében, míg a beagle kutyában, ill. emberben a vizelettel történő elimináció a jelentősebb mértékű.

Egy órával az egyszeri 20mg/kg dózis beadását követően a radioaktivitás gyorsan eloszlott a hím CD-1 patkány szöveteiben és renalis és biliáris úton választódott ki.

Egy órán belül a legmagasabb radioaktivitás koncentrációk a vizeletben, az epében az epehólyagban, a székletben, a béltartalomban, a vesében és a májban voltak. A beadás után több, mint három órával radioaktivitás csak a vesében és a májban volt észlelhető.

A [14C]-pemetrexed fehérjekötődést a plazmában két koncentrációban (500 and 5000ng/ml) ultracentrifugás módszerrel vizsgálták. A fehérjekötődés kutyában, egérben, ill. emberi plazmában 46%, 53% - 57%, ill. 81% volt.

A fehérjekötődés nem függött a koncentrációtól.

Egérben és a kutyákban a pemetrexed biotranszformációja minimális.

Az állatokban végzett *in vivo* vizsgálatok szerint a dózis közel 90%-a 24 órán belül kiürül, de a plazma szint csökkenés két-fázisos modellel írható le.

A hím egerekben 20 mg/kg i.v. pemetrexed adást követően a pemetrexed fél-életidő 7.0 óra volt; a nőstény beagle kutyákban 25 mg/kg i.v. pemetrexed adást követően 3.7-4.4 óra volt a fél-életidő.

[14C]-pemetrexed-dinátrium i.v. adást követően kimutatták, hogy egérben a székletben és a vizeletben, míg kutyákban főleg a vizeletben volt kimutatható a radioaktivitás.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a pemetrexed farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságaira vonatkozóan megfelelőek.

A Pemetrexed Oncoeuropa 100 mg és 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

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

Terápiás javallatok:

- malignus pleurális mesothelioma: a pemetrexed ciszplatinnal kombinációban a nem re-zekálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallt;
- nem kissejtes tüdőcarcinoma: a pemetrexed ciszplatinnal kombinációban lokálisan elő-rehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére javallt, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével.
- A pemetrexed monoterápiában
 - fenntartó kezelésként olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével), akiknél a betegség nem progrediált közvetlenül a platina alapú kemoterápiát követően;
 - a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek második vonalbeli kezelésére javallt, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével.

Idősek: a klinikai vizsgálatokban nem találtak arra vonatkozó adatot, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél fokozott lenne a nemkívánatos hatások kialakulásának veszélye a 65 évesnél fiatalabb betegekkal összehasonlítva. Csak a minden betegre érvényes dóziscsökkentés javasolt szükség esetén.

Gyermekek és serdülők: a pemetrexednek gyermekek és serdülők esetében malignus pleurális mesothelioma és nem kissejtes tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Károsodott veseműködésű betegek (a standard Cockcroft és Gault képlet vagy a Tc99m-DPTA-val mért glomeruláris filtrációs ráta segítségével számított szérumszűrési sebesség alapján): a pemetrexed elsődlegesen 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 egyéb esetekben javasoltól eltérő módosítására. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 45 ml/perc; ezért a pemetrexed alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Károsodott májműködésű betegek: nem találtak összefüggést az ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), vagy összbilirubin érték és a pemetrexed farmakokinetikája között. Mindazonáltal azokat a májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgálták, akiknél a bilirubin nagyobb, mint a normál érték felső határának 1,5-szöröse és/vagy az aminoszén-szulfonok értéke nagyobb,

mint a normál érték felső határának 3,0-szorosa (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy nagyobb, mint a normál érték felső határának 5,0-szöröse (májmetasztázisok jelenléte esetén).

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A pemetrexed farmakokinetikai tulajdonságait egyetlen szerként történő adást követően 426, különböző szolid daganatban 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 veseelégtelenség nem befolyásolta lényegesen.

A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban.

A pemetrexed elsősorban a vizeletben választódik ki, az alkalmazott adag 70-90%-a az adást követő 24 órában a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a pemetrexedet az OAT3 (organic anion transporter 3) aktívan szekretálja.

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

A clearance betegek közötti variabilitása mérsékelt, 19,3%-os.

A pemetrexed teljes szisztémás expozíciója (AUC) és maximális plazma koncentrációja a dózissal arányosan nő.

A pemetrexed farmakokinetikája változatlan a többszörös kezelési ciklusok során is.

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

IV.2.2 Bioegyenértékűség

A referens készítmény az Alimta 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Eli Lilly Nederland B.V., EU/1/04/290/001). Miután mindkét készítmény *i.v.* alkalmazású vizes oldat, összehasonlító biohasznosulási vizsgálatokra bioegyenértékűségük megállapításához nem volt szükség. A beadvány a referens készítménnyel való gyógyszerészeti egyenértékűség igazolására alapozott, amelyet meggyőzően elvégzett.

IV.3 Farmakodinámia

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

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

IV.4 Klinikai hatásosság

A klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményeket nem nyújtottak be, mely generikus beadvány esetében elfogadható. A kérelmező megfelelő szakirodalmi összefoglalóval bizonyította a készítmény alkalmazása esetén elvárt klinikai hatást.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A hatóanyag biztonságossága jól ismert, a klinikai biztonságosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be, mely generikus beadvány esetén nem követelmény.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata a következő lapon látható.

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	a nem megfelelő vitaminpótlással összefüggésben jelentkező hematológiai és gasztrointestinális toxicitás a gyomor-bélrendszert érintő rendellenességek a vesét érintő súlyos mellékhatások interstitialis pneumonitis Irradiációs pneumonitis a kemoterápiás kezelés hatására, a korábban sugárkezelt bőrfelületen kialakuló bőrreakciók (radiation recall) szepszis Bullosus bőrreakciók, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát (SJS) és a toxicus epidermális necrolysist (TEN)
Fontos lehetséges kockázatok	kardiovaszkuláris történések perifériás vaszkuláris rendellenességek a hallás részleges, vagy teljes elvesztése
Hiányzó információ	nincs

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia-tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin kockázatsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

I.1 IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A Pemetrexed Oncoeuropa 100 mg és 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz generikus készítmények, így az emberen végzett vizsgálatokat nem kell megismételni.

A referens készítmények az Alimta 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Eli Lilly Nederland BV - EU/1/04/290/002) és az Alimta 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Eli Lilly Nederland BV - EU/1/04/290/001)

A Pemetrexed Oncoeuropa 100 mg és 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmények intravénás alkalmazásra kerülő vizes koncentrátumok, ezért bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem volt szükséges. A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bizonyítja a készítmények klinikai biztonságosságát és hatásosságát a referencia-készítményhez viszonyítva.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a pemetrexed generikus készítménye.

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek.

A benyújtó megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a pemetrexed nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A készítmény vizsgálatok nélkül is bioegyenértékű a hivatkozott, referens gyógyszerrel.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A pemetrexedre vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A benyújtott adatok értékelése alapján a terápiás haszon/kockázat arány pozitív, ezért a Pemetrexed Oncoeuropa 100 mg és 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmények alkalmazása javasolt az alábbi betegségekben szenvedők kezelésére:

- malignus pleurális mesothelioma: a pemetrexed ciszplatinnal kombinációban a nem reze-kálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem része-sült betegek kezelésére javallt;
- nem kissejtes tüdőcarcinoma: a pemetrexed ciszplatinnal kombinációban lokálisan előreha-ladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére javallt, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével;
- A pemetrexed monoterápiában
 - fenntartó kezelésként olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kis-sejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt (a szövettanilag dön-tően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével), akiknél a betegség nem progresszív módon közvetlenül a platina alapú kemoterápiát követően,
 - a pemetrexed monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek második vonalbeli kezelésére ja-vallt, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivé-telével.

V.2 Osztályozás

Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: