

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Accord 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 25 mg πεμετρεξίδης.

Ένα φιαλίδιο 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 100 mg πεμετρεξίδης.

Ένα φιαλίδιο 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 500 mg πεμετρεξίδης.

Ένα φιαλίδιο 34 ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 850 mg πεμετρεξίδης.

Ένα φιαλίδιο 40 ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 1000 mg πεμετρεξίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 8,4 mg (0,4 mmol) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διάφανο, άχρωμο έως υποκίτρινου χρώματος διάλυμα.

Το pH είναι μεταξύ 7,0 – 8,5

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Το Pemetrexed Accord σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, με ανεγχείρητο κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα.

Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το Pemetrexed Accord σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής, ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, εκτός από τις περιπτώσεις που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Pemetrexed Accord ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης, ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, εκτός από τις περιπτώσεις που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα, των οποίων η νόσος δεν έχει επιδεινωθεί, αμέσως μετά την χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Pemetrexed Accord ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής, ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, εκτός από τις περιπτώσεις που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (βλέπε παράγραφο 5.1).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Remetrexed Accord πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χορήγηση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

### Δοσολογία

#### *Το Remetrexed Accord σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη*

Η συνιστώμενη δόση του Remetrexed Accord είναι 500 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών, την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών. Η συνιστώμενη δόση της σισπλατίνης είναι 75 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος, και εγχύεται για δύο ώρες, περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της πεμετρεξίδης, την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντι-εμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλέπε επίσης την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες δοσολογίας).

#### *Το Remetrexed Accord ως μονοθεραπεία*

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του Remetrexed Accord είναι 500 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση, διάρκειας 10 λεπτών, την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών.

#### *Σχήμα προκαταρκτικής χορήγησης φαρμάκων*

Για να μειωθεί η επίπτωση και η σοβαρότητα των δερματικών αντιδράσεων πρέπει να χορηγείται ένα κορτικοστεροειδές την προηγούμενη, την ίδια και την επομένη ημέρα από τη χορήγηση της πεμετρεξίδης. Το κορτικοστεροειδές πρέπει να ισοδυναμεί με 4 mg δεξαμεθαζόνης και να χορηγείται από του στόματος δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για να μειωθεί η τοξικότητα, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη πρέπει, επίσης, να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος φυλλικό οξύ ή ένα πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει φυλλικό οξύ (350 έως 1000 μικρογραμμάρια) σε καθημερινή βάση. Θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον πέντε δόσεις φυλλικού οξέος τις επτά προηγούμενες ημέρες πριν από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και η χορήγηση των δόσεων αυτών πρέπει να συνεχιστεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για διάστημα 21 ημερών μετά την τελευταία δόση της πεμετρεξίδης. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να λάβουν μία ενδομυϊκή ένεση βιταμίνης B<sub>12</sub> (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και κατόπιν μία φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B<sub>12</sub> μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με τη πεμετρεξίδη.

#### *Παρακολούθηση ασθενών*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πεμετρεξίδη πρέπει να παρακολουθούνται πριν από κάθε δόση, με μία γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού και του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Πριν από κάθε χορήγηση χημειοθεραπείας πρέπει να γίνονται βιοχημικές εξετάσεις αίματος, για να εκτιμηθεί η νεφρική και η ηπατική λειτουργία. Πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χορήγησης χημειοθεραπείας, οι ασθενείς απαιτείται να έχουν τις εξής μετρήσεις: Ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC-absolute neutrophil count) πρέπει να είναι  $\geq 1.500$  κύτταρα/mm<sup>3</sup> και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να είναι  $\geq 100.000$  κύτταρα/mm<sup>3</sup>.

Η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να είναι  $\geq 45$  ml/min.

Η ολική χολερυθρίνη πρέπει να είναι  $\leq 1,5$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Η αλκαλική φωσφατάση (AP), η ασπαραγινική αμινοτρανσφεράση (AST ή SGOT) και η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT ή SGPT) πρέπει να είναι  $\leq 3$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Για την αλκαλική φωσφατάση, την AST και την ALT είναι αποδεκτές τιμές  $\leq 5$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, εάν υπάρχει όγκος στο ήπαρ.

### Προσαρμογές της δόσης

Οι δοσολογικές προσαρμογές κατά την έναρξη του επόμενου κύκλου πρέπει να γίνονται με βάση το αιματολογικό ναδίρ ή τη μέγιστη μη-αιματολογική τοξικότητα που παρατηρήθηκαν κατά τον προηγούμενο κύκλο χημειοθεραπείας. Η χορήγηση της θεραπείας μπορεί να καθυστερήσει ώστε να μεσολαβήσει ικανοποιητικό χρονικό διάστημα για την ανάκτηση του ασθενούς. Μετά την ανάκτηση, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη χημειοθεραπεία, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των Πινάκων 1, 2 και 3 οι οποίες ισχύουν για τη χορήγηση του Remetrexed Accord σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

<b>Πίνακας 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το Remetrexed Accord (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Αιματολογικές τοξικότητες</b>	
Ναδίρ ANC < 500/mm <sup>3</sup> και ναδίρ αιμοπεταλίων ≥ 50.000 /mm <sup>3</sup>	75 % της προηγούμενης δόσης (για το Remetrexed Accord και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm <sup>3</sup> , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	75 % της προηγούμενης δόσης (για το Remetrexed Accord και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm <sup>3</sup> με αιμορραγία <sup>α</sup> , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	50 % της προηγούμενης δόσης (για το Remetrexed Accord και για τη σισπλατίνη)

<sup>α</sup> Τα Κριτήρια αυτά είναι σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute, ορισμός του ≥ CTC Βαθμού 2 αιμορραγία.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν μη-αιματολογικές τοξικότητες ≥ Βαθμού 3 (εκτός της νευροτοξικότητας), η χορήγηση του Remetrexed Accord πρέπει να διακοπεί και να καθυστερήσει, έως την υποχώρηση αυτών, σε τιμή μικρότερη ή ίση με την τιμή προ της χορήγησης χημειοθεραπείας, για το συγκεκριμένο ασθενή. Η θεραπεία μπορεί να επαναρχιστεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Πίνακα 2.

<b>Πίνακας 2 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το Remetrexed Accord (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Μη - Αιματολογικές τοξικότητες <sup>α,β</sup></b>		
	<b>Δόση Remetrexed Accord (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Δόση σισπλατίνης (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Οποιαδήποτε τοξικότητα Βαθμού 3 ή 4, εκτός της βλεννογονίτιδας	75 % της προηγούμενης δόσης	75 % της προηγούμενης δόσης
Οποιαδήποτε διάρροια που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο (ανεξαρτήτως βαθμού) ή διάρροια Βαθμού 3 ή 4	75 % της προηγούμενης δόσης	75 % της προηγούμενης δόσης
Βλεννογονίτιδα Βαθμού 3 ή 4	50 % της προηγούμενης δόσης	100 % προηγούμενης δόσης

<sup>α</sup> Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute

<sup>β</sup> Εκτός της νευροτοξικότητας

Σε περίπτωση εμφάνισης νευροτοξικότητας, η συνιστώμενη προσαρμογή της δόσης για το Remetrexed Accord και τη σισπλατίνη αναφέρεται στον Πίνακα 3. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί εάν εμφανισθεί νευροτοξικότητα Βαθμού 3 ή 4, στους συγκεκριμένους ασθενείς.

<b>Πίνακας 3 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το Remetrexed Accord (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Νευροτοξικότητα</b>		
<b>Βαθμός κατά CTC<sup>α</sup></b>	<b>Δόση Remetrexed Accord (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Δόση σισπλατίνης (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % της προηγούμενης δόσης	100 % της προηγούμενης δόσης
2	100 % της προηγούμενης δόσης	50 % της προηγούμενης δόσης

<sup>a</sup> Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute

Η θεραπεία με Remetrexed Accord πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε αιματολογική ή μη-αιματολογική τοξικότητα Βαθμού 3 ή 4 έπειτα από 2 μειώσεις της χορηγούμενης δόσης ή άμεσα εάν παρατηρηθεί νευροτοξικότητα Βαθμού 3 ή 4.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Στα ίχνη έναντι μελετών δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Δεν απαιτούνται περαιτέρω μειώσεις της δόσης εκτός από τις συνιστώμενες για όλους γενικά τους ασθενείς.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Remetrexed Accord στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα και το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:* (συνήθης τύπος-πολογισμού των cockcroft και gault ή ρυθμός σπειραματικής διήθησης, με μετρήσεις με τη μέθοδο Tc99m-DPTA κάθαρσης ορού)

Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται, κυρίως αμετάβλητη, μέσω νεφρικής απέκκρισης. Στις κλινικές μελέτες, σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 45$  ml/min, δεν χρειάστηκαν άλλες προσαρμογές της χορηγούμενης δόσης, εκτός από τις συνιστώμενες για όλους γενικά τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χορήγηση της πεμετρεξίδης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 45 ml/min, επομένως δεν συνιστάται η χρήση της πεμετρεξίδης στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των τιμών AST (SGOT), ALT (SGPT) ή της ολικής χολερυθρίνης και των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της πεμετρεξίδης. Παρόλα αυτά, ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, όπως με χολερυθρίνη  $> 1,5$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής και/ή με αμινοτρανσφεράση  $> 3,0$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ή  $> 5,0$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (με ηπατικές μεταστάσεις), δεν έχουν συστηματικά μελετηθεί.

#### Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Το Remetrexed Accord προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών.

Για τις προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν το χειρισμό ή τη χορήγηση του Remetrexed Accord, βλέπε παράγραφο 6.6.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του Remetrexed Accord πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Στη γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

Συγχορήγηση με το εμβόλιο του κίτρινου πυρετού (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών που εκδηλώνεται με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία (ή πανκυτταροπενία) (βλέπε παράγραφο 4.8). Η μυελοκαταστολή αποτελεί τη συνήθη δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για εκδήλωση μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και η χορήγηση της πεμετρεξίδης πρέπει να αναβάλλεται στους ασθενείς, έως ότου ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων (ANC) να επανέλθει σε  $\geq 1.500$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε  $\geq 100.000$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ . Οι μειώσεις της δόσης για τους επόμενους κύκλους χορήγησης γίνονται με βάση το ναδίρ του ANC, του αριθμού των αιμοπεταλίων και της μέγιστης μη αιματολογικής τοξικότητας, όπως παρατηρήθηκαν στον προηγούμενο κύκλο χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μικρότερη τοξικότητα καθώς και μείωση των αιματολογικών και των μη-αιματολογικών τοξικοτήτων Βαθμού 3/4, όπως ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία και λοίμωξη με ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε, πριν από τη χημειοθεραπεία, αγωγή με φυλλικό οξύ και βιταμίνη B<sub>12</sub>. Επομένως, όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να καθοδηγούνται για τη λήψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub>, ως μέτρο προφύλαξης για τη μείωση της τοξικότητας της σχετιζόμενης με τη χημειοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που δεν έλαβαν, πριν από τη χημειοθεραπεία, αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές. Η αγωγή με δεξαμεθαζόνη (ή ισοδύναμο αυτής) πριν από τη χημειοθεραπεία, μπορεί να μειώσει την επίπτωση και τη σοβαρότητα των δερματικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επαρκής αριθμός ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 45 ml/min δεν έχει μελετηθεί. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση της πεμετρεξίδης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 45 ml/min. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης από 45 έως 79 ml/min) θα πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), όπως την ιβουπροφαίνη και τοακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 1,3 g ημερησίως), για τουλάχιστον 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.5). Στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια που ενδείκνυται να λάβουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, η λήψη ΜΣΑΦ με μακρά ημιπερίοδο αποβολής θα πρέπει να διακόπτεται, για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σοβαρά νεφρικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί με την πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Πολλοί από τους ασθενείς που εμφάνισαν τα συμπτώματα αυτά, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένης της αφυδάτωσης ή της προϋπάρχουσας υπέρτασης ή του διαβήτη. Νεφρογενής άποιος διαβήτης και νεφρική σωληναριακή νέκρωση αναφέρθηκαν επίσης κατά το μετεγκριτικό στάδιο της μονοθεραπείας με πεμετρεξέδη ή της θεραπείας με πεμετρεξέδη σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Τα περισσότερα συμβάματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή λήψης της πεμετρεξίδης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για οξεία σωληναριακή νέκρωση, μειωμένη νεφρική λειτουργία και συναφείς ενδείξεις, καθώς και για συμπτώματα νεφρογενούς άποιου διαβήτη (π.χ. υπερνατρίαμια).

Η επίδραση της συλλογής υγρού στον τρίτο χώρο, όπως η πλευριτική συλλογή ή ο ασκίτης, επί της πεμετρεξίδης, δεν είναι πλήρως προσδιορισμένη. Σε μια μελέτη φάσης 2 της πεμετρεξίδης, 31 ασθενείς συμπαγών όγκων με συλλογή υγρού στον τρίτο χώρο δεν παρουσίασαν καμία διαφορά στη δόση της πεμετρεξίδης όσον αφορά την ομαλή συγκέντρωση στο πλάσμα ή την κάθαρση σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς συλλογή υγρού τρίτου

χώρου. Συνεπώς, η παροχέυτηση του υγρού του τρίτου χώρου πριν από τη θεραπεία με πεμετρεξίδη θα πρέπει να εξετασθεί αλλά μπορεί να μην είναι και απαραίτητη.

Λόγω της γαστρεντερικής τοξικότητας της θεραπείας συνδυασμού της πεμετρεξίδης με σισπλατίνη, έχει παρατηρηθεί σοβαρή αφυδάτωση. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ικανοποιητική αντιεμετική θεραπεία και κατάλληλη ενυδάτωση πριν και/ή μετά από τη χημειοθεραπεία.

Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικών αγγειακών συμβαμάτων, έχουν αναφερθεί σπάνια στις κλινικές μελέτες με πεμετρεξίδη, κυρίως όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμένη θεραπεία με άλλο κυτταροτοξικό παράγοντα. Οι περισσότεροι ασθενείς, στους οποίους παρατηρήθηκαν τα συμβλήματα αυτά, είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ανοσοκατασταλτική κατάσταση είναι συνήθης σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση των ζώντων αδρανοποιημένων εμβολίων δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5).

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά βλαπτικές επιδράσεις. Θα πρέπει να συνιστάται στους άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, καθώς και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Συνιστάται να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης ή αποχή. Επειδή, η θεραπεία με πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει μη αναστρέψιμη στειρότητα, οι άνδρες πρέπει να συμβουλευονται να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση- σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.6).

Περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία είτε πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με πεμετρεξίδη. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και στη χρήση άλλων ακτινοευαίσθητοποιών παραγόντων.

Περιπτώσεις αναμνηστικής ακτινοβολίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία πριν από εβδομάδες ή χρόνια.

### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 304 mg νατρίου ανά δόση, ισοδύναμο με 15,2% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου.

Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος, είναι ισοδύναμη με το 45% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου.

Το Pemetrexed Accord θεωρείται ότι έχει υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη για όσους ακολουθούν δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη νατρίου.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η πεμετρεξίδη κατά κύριο λόγο αποβάλλεται αμετάβλητη από τη νεφρική οδό, μέσω σωληναριακής απέκκρισης και σε μικρότερο βαθμό με σπειραματική διήθηση. Η συγχορήγηση των νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (όπως οι αμινογλυκοσίδες, τα διουρητικά της αγκύλης, τα παράγωγα της πλατίνης, η κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να έχει σαν αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με τα φάρμακα αυτά. Η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες επίσης αποβάλλονται μέσω σωληναριακής απέκκρισης (π.χ. προβενεσίδη, πενικιλίνη), ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών

προϊόντων με την πεμετρεξίδη. Η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 80$  ml/min), η λήψη μεγάλων δόσεων μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμακευτικών προϊόντων (ΜΣΑΦ, όπως της ιβουπροφαίνης  $> 1.600$  mg/ημερησίως) και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ( $\geq 1,3$  g/ημερησίως) ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση της πεμετρεξίδης και συνεπώς να αυξήσει την εμφάνιση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων—σχετιζόμενων με την πεμετρεξίδη. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος ταυτόχρονα με τη χορήγηση πεμετρεξίδης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 80$  ml/min).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης από 45 έως 79 ml/min), η ταυτόχρονη χορήγηση της πεμετρεξίδης με ΜΣΑΦ (όπως η ιβουπροφαίνη) ή με μεγάλες δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να αποφεύγεται για 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λόγω του ότι δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με ΜΣΑΦ που έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζώης, όπως η πιροξικάμη ή η ροφεκοξίμπη, η ταυτόχρονη χορήγηση με πεμετρεξίδη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση των ΜΣΑΦ είναι απαραίτητη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ως προς την τοξικότητα, ειδικά την μυελοκαταστολή και την γαστρεντερική τοξικότητα.

Η πεμετρεξίδη υφίσταται περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική αναστολή της μεταβολικής κάθαρσης των φαρμάκων που μεταβολίζεται από τα CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 και CYP1A2.

#### Αλληλεπιδράσεις κοινές σε όλα τα κυτταροτοξικά φάρμακα:

Λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων στους καρκινοπαθείς ασθενείς είναι συχνή η χρήση αντιπηκτικής αγωγής. Η υψηλή διατομική διακύμανση ως προς την κατάσταση πήκτικότητας κατά τη διάρκεια των νοσημάτων, και η πιθανότητα αλληλεπίδρασης της από του στόματος χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής και της αντικαρκινικής χημειοθεραπείας, απαιτεί αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του INR (International Normalised Ratio, Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), σε περίπτωση που αποφασισθεί η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων στον ασθενή.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση: Εμβολίου κίτρινου πυρετού, λόγω του κινδύνου θανατηφόρας γενικευμένης ασθένειας από τη χορήγηση του εμβολίου (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση: Ζώντων-αδρανοποιημένων εμβολίων (εκτός του εμβολίου κίτρινου πυρετού, για το οποίο αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση), λόγω κινδύνου συστηματικής, ενδεχομένως θανατηφόρας, ασθένειας. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε ανοσοκατασταλτική κατάσταση λόγω του υποκείμενου νοσήματος. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθεί ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο, όπου αυτό διατίθεται (πολιομυελίτιδας) (βλέπε παράγραφο 4.4).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά ζημιογόνες επιδράσεις. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Στους άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης και να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

### Κύηση



Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της πεμετρεξίδης σε έγκυες γυναίκες, αλλά η πεμετρεξίδη, όπως και άλλα φάρμακα αντι-μεταβολίτες, ενδέχεται να προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η πεμετρεξίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο, μετά την προσεκτική εκτίμηση των αναγκών για τη μητέρα και του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η πεμετρεξίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν μπορούν να αποκλειστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει. Συνεπώς, συνιστάται να διακόπτεται η γαλουχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

Επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο η θεραπεία με πεμετρεξίδη να προκαλέσει μη αναστρέψιμη στειρότητα, οι άνδρες πρέπει να συμβουλευονται να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Remetrexed Accord έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει κόπωση. Επομένως, εάν παρατηρηθεί το συμβάν αυτό, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση πεμετρεξίδης, είτε ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη θεραπεία, είναι μυελοκαταστολή που εκδηλώνεται ως αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία και γαστρεντερικές τοξικότητες, που εκδηλώνονται ως ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, φαρυγγίτιδα, βλεννογονίτιδα και στοματίτιδα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νεφρική τοξικότητα, αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, αλωπεκία, κόπωση, αφυδάτωση, εξάνθημα, λοίμωξη /σήψη και νευροπάθεια. Σπάνια αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

#### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας 4 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξάρτητα από την αιτιολογική τους συσχέτιση με την χορήγηση της πεμετρεξίδης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με σισπλατίνη όπως προκύπτουν από τις βασικές εγκριτικές μελέτες (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN και PARAMOUNT) και από την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Η ακόλουθη σύμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας: πολύ συχνές  $\geq 1/10$ , συχνές  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ , όχι συχνές  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ , σπάνιες  $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ , πολύ σπάνιες  $< 1/10.000$  και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4. Συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των βαθμών ανεξάρτητα από την αιτιότητα προερχόμενες από τις βασικές εγκριτικές μελέτες: JMEI (Πεμετρεξίδη έναντι Ντοσεταξέλης), JMDB (Πεμετρεξίδη και Σισπλατίνη έναντι GEMZAR και Σισπλατίνη, JMCH (Πεμετρεξίδη και Σισπλατίνη έναντι Σισπλατίνη), JMEN και PARAMOUNT (Πεμετρεξίδη μαζί με τη

βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα έναντι του εικονικού φαρμάκου συν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα) και από την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη <sup>α</sup> Φαρυγγίτιδα	Σηψαιμία <sup>β</sup>			Δερμο- υποδερματί- τιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Εμπύρετη ουδετεροπενία Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος	Πανκυτταροπε- νία	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία		
Διαταραχές του ανοσοποιητι- κού συστήματος		Υπερευαισθη- σία		Αναφυλα- κτική καταπληξία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχές της γεύσης Περιφερική κινητική νευροπάθεια Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη	Αγγειακό εγκεφαλικό συμβάν Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Ενδοκρανιακή αιμορραγία			
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα Ξηροφθαλμία Δακρύρροια αυξημένη Ξηρή κερατοεπιπε- φυκίτιδα Οίδημα βλεφάρου Νόσος της οφθαλμικής επιφάνειας				
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια Αρρυθμία	Στηθάγχη Έμφραγμα του μυοκαρδίου  Στεφανιαία νόσος Υπερκοιλιακή αρρυθμία			

Αγγειακές διαταραχές			Περιφερική ισχαιμία <sup>γ</sup>			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Πνευμονική εμβολή Διάμεση πνευμονίτιδα <sup>βδ</sup>			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Στοματίτιδα Ανορεξία Έμετος Διάρροια Ναυτία	Δυσπεψία Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος	Αιμορραγία του ορθού Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Διάτρηση του εντέρου Οισοφαγίτιδα Κολίτιδα <sup>ε</sup>			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη		Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Αποφολίδωση του δέρματος	Υπέρχρωση Κνησμός Πολύμορφο ερύθημα Αλωπεκία Κνίδωση		Ερύθημα	Σύνδρομο Stevens Johnson <sup>β</sup> Τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>β</sup> Πεμφιγοειδές Δερματίτιδα πομφολυγώδης Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση Ερυθρηματώδες οίδημα <sup>ς</sup> Ψευδοκυτταρίτιδα Δερματίτιδα Έκζεμα Κνήφη	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη Κρεατινή αίματος αυξημένη <sup>ε</sup>	Νεφρική ανεπάρκεια Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος				Νεφρογενής άποιος διαβήτης Νέκρωση νεφρικών σωληναρίων

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Άλγος Οίδημα Θωρακικό άλγος Φλεγμονή βλεννογόνου				
Παρακλινικές εξετάσεις		γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Οισοφαγίτιδα από ακτινοβολία Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία	Φαινόμενο ανάκλησης		

<sup>α</sup> με ή χωρίς ουδετεροπενία

<sup>β</sup> σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρα

<sup>γ</sup> μερικές φορές κατέληξαν σε νέκρωση των άκρων

<sup>δ</sup> με αναπνευστική ανεπάρκεια

<sup>ε</sup> παρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με σισπλατίνη

<sup>ς</sup> κυρίως των κάτω άκρων

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί, περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, βλεννογονίτιδα, αισθητική πολυνευροπάθεια και εξάνθημα. Οι αναμενόμενες επιπλοκές της υπερδοσολογίας είναι η καταστολή του μυελού των οστών, που εκδηλώνεται με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Επίσης, ενδέχεται να παρατηρηθεί λοίμωξη με ή χωρίς πυρετό, διάρροια και/ή βλεννογονίτιδα. Εάν υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με γενικές εξετάσεις αίματος και πρέπει να λάβουν υποστηρικτική αγωγή όταν απαιτείται. Η χρήση φυλλινικού ασβεστίου/φυλλινικού οξέος, για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να εξετάζεται.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ανάλογο φυλλικού οξέος, κωδικός ATC: L01BA04

Η πεμετρεξίδη είναι ένας πολλαπλών-στόχων αντικαρκινικός αντιβολικός παράγοντας, ο οποίος ασκεί τη δράση του διακόπτοντας σημαντικές μεταβολικές διαδικασίες, που εξαρτώνται από το φυλλικό και είναι απαραίτητες για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

*In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η πεμετρεξίδη συμπεριφέρεται ως πολλαπλών στόχων αντιβολικός παράγοντας, μέσω της αναστολής της θυμιδυλικής συνθετάσης (TS), της διϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (DHFR) και της φορμυλοτρανσφεράσης του γλυκιναμιδικού ριβονουκλεοτίδιου

(GARFT), που είναι σημαντικά, εξαρτώμενα του φυλλικού, ένζυμα που εμπλέκονται στην *εκ νέου* βιοσύνθεση των νουκλεοτιδίων της θυμιδίνης και της πουρίνης. Η πεμετρεξίδη μεταφέρεται εντός των κυττάρων, μέσω του μεταφορέα ανηγμένου φολικού και μέσω των μεμβρανικών πρωτεϊνικών μεταφορικών συστημάτων που συνδέονται με το φολικό. Εντός του κυττάρου, η πεμετρεξίδη μετατρέπεται γρήγορα και αποτελεσματικά σε πολυγλουταμικές μορφές, μέσω του ενζύμου φυλλοπολυγλουταμική συνθετάση. Οι πολυγλουταμικές μορφές παραμένουν εντός των κυττάρων και είναι περισσότερο ισχυροί αναστολείς της TS και της GARFT. Η μετατροπή σε πολυγλουταμικές μορφές είναι μία διαδικασία εξαρτώμενη από το χρόνο και τη συγκέντρωση και η οποία πραγματοποιείται εντός των καρκινικών κυττάρων και σε μικρότερο βαθμό στους φυσιολογικούς ιστούς. Οι πολυγλουταμικοί μεταβολίτες έχουν αυξημένη ενδοκυτταρική διάρκεια ημιζωής, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη διάρκεια δράσης του φαρμάκου στα καρκινικά κύτταρα.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την πεμετρεξίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τις ήδη εγκεκριμένες ενδείξεις του (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Κλινική αποτελεσματικότητα

#### *Μεσοθελίωμα*

Η EMPHACIS, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή, φάσης 3, κλινική μελέτη της πεμετρεξίδης μαζί με σισπλατίνη έναντι μόνης της σισπλατίνης σε ασθενείς, χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία, με κακήθες μεσοθελίωμα υπεζωκότα, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη είχαν κλινικά σημαντικό επιπλέον όφελος διάμεσης επιβίωσης 2,8 μηνών, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μόνη τη σισπλατίνη.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης, προστέθηκαν στη θεραπεία των ασθενών συμπληρώματα χαμηλής δόσης φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub>, προκειμένου να μειωθεί η τοξικότητα. Η πρωταρχική ανάλυση αυτής της κλινικής μελέτης πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό όλων των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας και οι οποίοι έλαβαν φάρμακο της μελέτης (τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία). Μία ανάλυση των υποομάδων πραγματοποιήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub>, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης (πλήρης χορήγηση συμπληρωμάτων). Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

**Πίνακας 5. Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης με σισπλατίνη έναντι σισπλατίνης στο κακήθες μεσοθελίωμα υπεζωκότα**

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία		Ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα	
	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη (N = 226)	Σισπλατίνη (N = 222)	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη (N = 168)	Σισπλατίνη (N = 163)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (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)
Τιμή-p Log Rank <sup>a</sup>	0.020		0.051	
Διάμεσος χρόνος υποτροπής του όγκου (μήνες) (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)
Τιμή-p Log Rank <sup>a</sup>	0.001		0.008	
Χρόνος μη-ανταπόκρισης στη θεραπεία (μήνες) (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)
Τιμή-p του Log Rank <sup>a</sup>	0.001		0.001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης <sup>β</sup>	41.3 %	16.7 %	45.5 %	19.6 %

(95 % CI)	(34.8 – 48.1)	(12.0 – 22.2)	(37.8 – 53.4)	(13.8 – 26.6)
Τιμή-p Fisher’s exact <sup>a</sup>	< 0,001		< 0,001	

Συντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>a</sup> Η τιμή-p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

<sup>β</sup> Στην ομάδα υπό πεμετρεξίδη/σισπλατίνη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία (N = 225) και οι ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα (N=167)

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα κλινικά σημαντικά συμπτώματα (πόνος και δύσπνοια) που σχετίζονται με το κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, στην ομάδα ασθενών υπό πεμετρεξίδη/σισπλατίνη (212 ασθενείς) έναντι της ομάδας ασθενών σε θεραπεία με μόνη τη σισπλατίνη (218 ασθενείς), με τη χρήση της Κλίμακας Εκτίμησης των Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα (Lung Cancer Symptom Scale). Επίσης, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας. Η διάκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας επιτεύχθηκε με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας στο σκέλος της πεμετρεξίδης/σισπλατίνης και την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας με το χρόνο στην ομάδα ελέγχου.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα που έλαβαν μονοθεραπεία με πεμετρεξίδη. Η πεμετρεξίδη σε δόση 500 mg/m<sup>2</sup> μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε 64 ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Συνολικά, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 14,1%.

#### Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), θεραπεία δεύτερης γραμμής

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη, φάσης 3, της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), μετά από αρχική χημειοθεραπεία, έδειξε, διάμεσους χρόνους επιβίωσης των 8,3 μηνών, για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη (ITT-Intent to Treat Population, n = 283) και των 7,9 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη (ITT, n = 288). Η αρχική χημειοθεραπεία δεν περιελάμβανε πεμετρεξίδη. Ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) στο αποτέλεσμα της θεραπείας στη συνολική επιβίωση, έδειξε υπεροχή της πεμετρεξίδης έναντι της ντοσεταξέλης σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), εκτός των περιπτώσεων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n = 399, 9,3 έναντι του 8,0 μήνες, προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος HR = 0,78, 95 % CI = 0,61-1,00, p = 0,047) και υπεροχή της ντοσεταξέλης όταν τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n = 172, 6,2 έναντι 7,4 μήνες, προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος HR = 1.56; 95 % CI = 1,08-2,26, p = 0.018). Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δυο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα από μία ξεχωριστή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, Φάσης 3, δείχνουν πως οι παράμετροι μέτρησης της αποτελεσματικότητας (συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη υποτροπής) για την πεμετρεξίδη είναι παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με ντοσεταξέλη (n = 41) και των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ντοσεταξέλη (n = 540).

**Πίνακας 6. Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης στον NSCLC – ITT πληθυσμό**

	Πεμετρεξίδη	Ντοσεταξέλη
<b>Χρόνος επιβίωσης (μήνες)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεσος (m)	8.3	7.9
▪ 95 % CI για τον διάμεσος χρόνο	(7.0 – 9.4)	(6.3 – 9.2)
▪ HR	0.99	
▪ 95 % CI για το HR	(0.82 – 1.20)	
▪ Τιμή-p Μη-κατωτερότητας (HR)	0.226	

<b>Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (μήνες)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεση	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (0.82 – 1.16)	
<b>Χρόνος αποτυχίας της θεραπείας (μήνες)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεσος	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (0.71 – 0.997)	
<b>Ανταπόκριση</b> (n: αριθμός ασθενών που πληρούν τα κριτήρια για ανταπόκριση)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Ποσοστό ανταπόκρισης (%) (95 % CI)	9.1 (5.9 – 13.2)	8.8 (5.7 – 12.8)
▪ Σταθερή νόσος (%)	45.8	46.4

Συντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = σχετικός κίνδυνος, ITT (Intent to Treat) = πρόθεση θεραπείας, n= συνολικός αριθμός ασθενών.

#### *Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), θεραπεία πρώτης γραμμής*

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού κλινική μελέτη, Φάσης 3, της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι γεμισιταβίνης σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό (σταδίου IIIb ή IV), μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) έδειξε ότι η θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη (ITT-Intent to Treat Population, n = 862) ανταποκρίθηκε στο πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης και έδειξε παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με τη θεραπεία με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη (ITT, n = 863) όσον αφορά την συνολική επιβίωση (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 0.94; 95 % CI = 0.84-1.05). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν σε αυτή τη μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) PS 0 ή 1.

Η αρχική ανάλυση για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας βασίστηκε στον πληθυσμό ITT. Οι αναλύσεις ευαισθησίας των κύριων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν επίσης στον Protocol Qualified (PQ) πληθυσμό. Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό PQ είναι σύμφωνες με τις αναλύσεις στον πληθυσμό ITT και υποστηρίζουν την μη-κατωτερότητα του συνδυασμού AC έναντι του GC.

Η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας: ο διάμεσος PFS ήταν 4.8 μήνες επιβίωσης για την πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι 5.1 μήνες επιβίωσης για τη γεμισιταβίνη με σισπλατίνη (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 1.04; 95 % CI = 0.94-1.15), και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 30,6 % (95 % CI = 27,3- 33,9) για την πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη έναντι 28,2 % (95 % CI = 25.0-31,4) για τη γεμισιταβίνη με σισπλατίνη. Τα δεδομένα της PFS αποδείχθηκαν μερικώς από μια ανεξάρτητη ανασκόπηση (400/1725 ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για τον έλεγχο).

Η ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) στη συνολική επιβίωση, έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση ανάλογα με την ιστολογία, βλέπε τον πίνακα κατωτέρω.

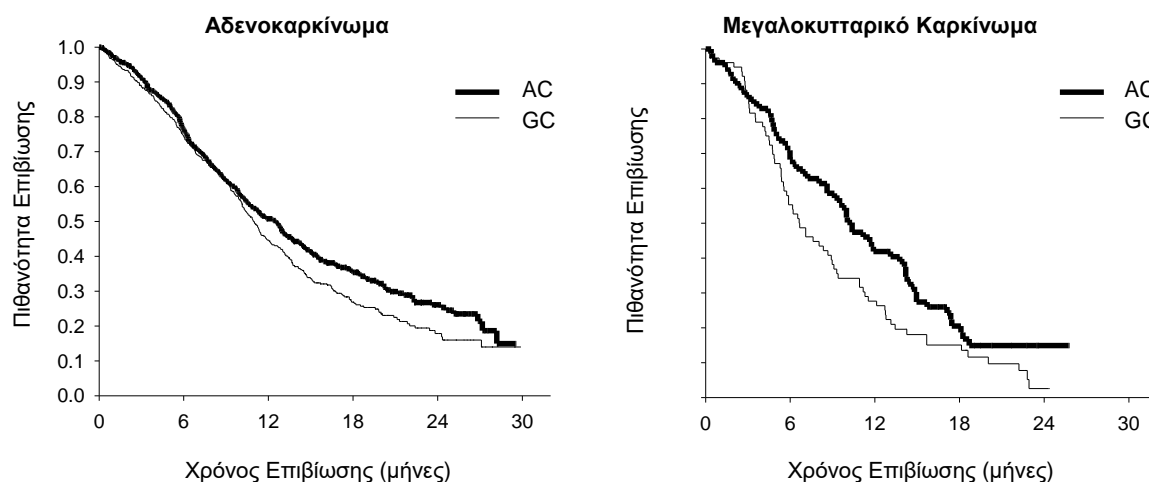
**Πίνακας 7. Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης + σισπλατίνης έναντι της γεμισταβίνης + σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.**

ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95 % CI)				Προσαρμοσμένο σχετικός κίνδυνος (HR) (95 % CI)	Τιμή- P ανωτερότητας
	Πεμετρεξίδη + σισπλατίνη		Γεμισταβίνη + σισπλατίνη			
ITT πληθυσμός (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>α</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Αδενοκαρκίνωμα (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
Μεγαλοκυτταρικό (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
Άλλα (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
Πλακώδη κύτταρα (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

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ITT = πρόθεση θεραπείας; N = συνολικός αριθμός ασθενών.

<sup>α</sup> Στατιστικά σημαντικό για μη κατωτερότητα, με το συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης για τον σχετικό κίνδυνο (HR) επαρκώς χαμηλότερο από το 1.17645, όριο για μη κατωτερότητα ( $p < 0,001$ ).

### Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για τη συνολική επιβίωση ανά ιστολογικό υπότυπο



Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δύο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη χρειάστηκαν λιγότερες μεταγγίσεις (16,4 % έναντι 28,9 %,  $p < 0,001$ ), λιγότερες μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων, (16,1 % έναντι 27,3 %,  $p < 0,001$ ) και λιγότερες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων (1,8 % έναντι 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Επιπρόσθετα, χρειάστηκαν μικρότερη ποσότητα ερυθροποιητίνης/δαρβεποετίνης (10,4 % έναντι 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % έναντι 6,1 %,  $p = 0,004$ ), και σκευάσματα σιδήρου (4,3 % έναντι 7,0 %,  $p = 0,021$ ).



## JMEN

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (JMEN), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n441) έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n222) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιλάμβανε σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη. Η διπλή θεραπεία πρώτης γραμμής με πεμετρεξίδη δεν συμπεριλήφθηκε. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος σε αυτή την μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) 0 ή 1. Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία συντήρησης έως την επιδείνωση της νόσου. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια υπολογίσθηκαν από την ημέρα της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο όρο 5 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη και 3,5 κύκλους με εικονικό φάρμακο (placebo). Συνολικά 213 ασθενείς (48,3 %) ολοκλήρωσαν  $\geq 6$  κύκλους θεραπείας και συνολικά 103 ασθενείς (23,4 %) ολοκλήρωσαν  $\geq 10$  κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (n = 581, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 μήνες αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73, p < 0,00001). Η ανεξάρτητη ανασκόπηση των απεικονιστικών εξετάσεων των ασθενών επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την PFS. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) του συνολικού πληθυσμού (n663) ήταν 13,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 10,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), σχετικός κίνδυνος HR = 0,79 (95 % CI = 0,65 - 0,95, p = 0,01192).

Όπως και στις άλλες μελέτες της πεμετρεξίδης και στη μελέτη JMEN παρατηρήθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά (n = 430, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση), η διάμεση PFS ήταν 4,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 1,8 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), HR σχετικός κίνδυνος = 0,47, 95 % CI = 0,37-0,60, p = 0,00001. Η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά (n = 481) ήταν 15,5 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 10,3 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος = 0,70, 95 % CI = 0,56-0,88, p = 0,002). Συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγικής φάσης η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά, ήταν 18,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 13,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος 0,71, 95 % CI 0,56-0,88, p 0,002).

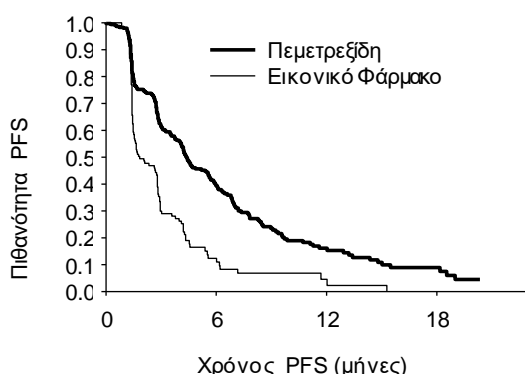
Τα αποτελέσματα όσον αφορά την PFS και την OS σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογία έδειξαν πως η πεμετρεξίδη δεν έχει πλεονεκτήματα έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo).

Ανάμεσα στις ιστολογικές υποομάδες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης.

**JMEN: Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) και για τη συνολική επιβίωση με την πεμετρεξίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (Placebo) σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα:**

Επιβίωση Ελεύθερης Υποτροπής

Συνολική Επιβίωση



## PARAMOUNT

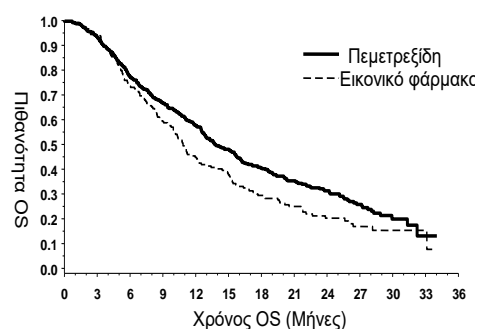
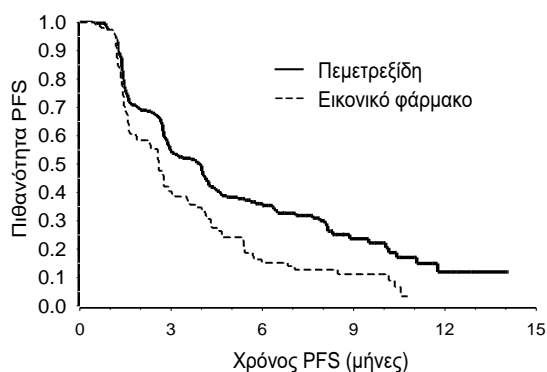
Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (PARAMOUNT), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης συνέχισης με την πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 359) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 180) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά και δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους θεραπείας πρώτης γραμμής που περιλάμβανε πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Από τους 939 ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη, 539 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη ή εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, το 44,9% είχε πλήρη/μερική ανταπόκριση και το 51,9% παρουσίασε σταθερή νόσο στην εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία συντήρησης έπρεπε να έχουν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της εισαγωγικής θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη μέχρι την αρχή της θεραπείας συντήρησης ήταν 2,96 μήνες και στο σκέλος θεραπείας με πεμετρεξίδη και με εικονικό φάρμακο. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία συντήρησης μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα μετρήθηκαν από τη στιγμή της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο όρο 4 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη και 4 κύκλους με εικονικό φάρμακο (placebo). Συνολικά 169 ασθενείς (47,1%) ολοκλήρωσαν  $\geq 6$  κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη, που αντιστοιχούν σε τουλάχιστον  $\geq 10$  κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (n = 472, πληθυσμός υπο ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 3,9 και 2,6 μήνες αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος HR = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Η ανεξάρτητη ανασκόπηση των απεικονιστικών εξετάσεων των ασθενών επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την PFS. Για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, σύμφωνα με τους ερευνητές η διάμεση επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) που μετρήθηκε από την έναρξη της εισαγωγικής πρώτης γραμμής θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη, ήταν 6,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 5,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (σχετικός κίνδυνος HR = 0,59, 95% CI = 0,47-0,74).

Μετά την εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη (4 κύκλοι), η θεραπεία με πεμετρεξίδη ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι του εικονικού φαρμάκου για τη συνολική επιβίωση (διάμεσος χρόνος 13,9 μήνες έναντι 11,0 μηνών, σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης επιβίωσης, 28,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν εν ζωή ή δεν κατέστη επιβίωση, 21,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Η σχετική επίδραση της θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν ομοιόμορφη σε όλες τις υποομάδες (περιλαμβανομένου του σταδίου της νόσου, της ανταπόκρισης στην εισαγωγική θεραπεία, της ECOG PS, του ιστορικού του καπνίσματος, του φύλου,

της ιστολογίας και της ηλικίας) και παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στις μη προσαρμοσμένες OS και PFS αναλύσεις. Τα ποσοστά επιβίωσης του 1<sup>ου</sup> και του 2<sup>ου</sup> έτους για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν 58 % και 32 % αντίστοιχα, συγκριτικά με το 45 % και 21 % των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Από την αρχή της θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη ως εισαγωγική θεραπεία πρώτης γραμμής, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 14,0 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95 % CI = 0,64-0,96). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά την μελέτη ήταν 64,3 % για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 71,7 % για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo).

**PARAMOUNT: Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) και συνολική επιβίωση (OS) για τη συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (υπολογισμένη από την τυχαιοποίηση):**



Το προφίλ ασφάλειας της θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη για τις δύο μελέτες JMEN και PARAMOUNT ήταν παρόμοιο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης έπειτα από χορήγηση μονοθεραπείας, έχουν αξιολογηθεί σε 426 καρκινοπαθείς ασθενείς, με διάφορες μορφές συμπαγών όγκων, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 838 mg/m<sup>2</sup> και με έγχυση διάρκειας 10 λεπτών. Η πεμετρεξίδη έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 9 l/m<sup>2</sup>. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη συνδέεται κατά 81% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η σύνδεση αυτή δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία ποικίλου βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας. Η πεμετρεξίδη υποβάλλεται σε περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται πρωτίστως στα ούρα και 70 % έως 90 % της χορηγηθείσας δόσης αποβάλλεται, αμετάβλητη στα ούρα, εντός του πρώτου 24-ώρου από τη χορήγηση. Οι μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η πεμετρεξίδη εκκρίνεται ενεργά από το OAT3 (οργανικό μεταφορέα ανιόντων). Η ολική συστηματική κάθαρση της πεμετρεξίδης είναι 91,8 ml/min και η ημίσεια ζωή αποβολής από το πλάσμα είναι 3,5 ώρες στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 90 ml/min). Η διατομική διακύμανση ως προς την κάθαρση είναι μέτρια περίπου 19,3 %. Η ολική συστηματική έκθεση (AUC) της πεμετρεξίδης και η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος αυξάνουν αναλογικά με τη χορηγούμενη δόση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης παραμένουν σταθερές κατά τη χορήγηση πολλαπλών κύκλων χημειοθεραπείας.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγηση με τη σισπλατίνη. Η συμπληρωματική χορήγηση από του στόματος φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub> δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση της πεμετρεξίδης σε ποντίκια που κuoφορούσαν προκάλεσε μειωμένη βιωσιμότητα εμβρύου, ελάττωση του βάρους σώματος αυτού, ατελή οστεοποίηση ορισμένων σκελετικών δομών και λυκόστομα.

Η χορήγηση της πεμετρεξίδης σε αρσενικά ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα αναπαραγωγική τοξικότητα, που χαρακτηρίζεται από μειωμένα ποσοστά γονιμότητας και ατροφία των όρχεων. Σε μελέτη διάρκειας 9 μηνών, που διεξήχθη σε κυνηγητικούς σκύλους και στους οποίους χορηγήθηκε πεμετρεξίδη με ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση, παρατηρήθηκαν ευρήματα στους όρχεις (εκφύλιση/νέκρωση του σπερματικού επιθηλίου). Αυτό υποδηλώνει ότι η πεμετρεξίδη ενδέχεται να είναι επιβλαβής για την ανδρική γονιμότητα. Δεν μελετήθηκε η ενδεχόμενη επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών.

Η πεμετρεξίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος στην *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών αλλοιώσεων σε κύτταρα ωοθηκών σε ποντίκια (Chinese hamsters), ή στη δοκιμασία Ames. Η πεμετρεξίδη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί χρωμοσωμική θραύση σε *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια.

Μελέτες για την εκτίμηση της πρόκλησης καρκινογένεσης της πεμετρεξίδης δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κιτρικό οξύ (E330)

L-μεθειονίνη

Μονοθειογλυκερόλη

Υδροξείδιο του νατρίου (E524) (για τη ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ, συμπυκνωμένο (E507) (για ρύθμιση του pH)

Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Η πεμετρεξίδη έχει φυσική ασυμβατότητα με τους διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γαλακτικού ενέσιμου διαλύματος Ringer και του ενέσιμου διαλύματος Ringer. Ελλείπει άλλων μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κλειστό φιαλίδιο

30 μήνες.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα, για τη χρήση των διαλυμάτων μετά την αραιώση, έχει δειχθεί ότι διαρκεί για 72 ώρες σε θερμοκρασία 20°C έως 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασίες 2°C έως 8°C, εκτός και αν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένα άσηπτες συνθήκες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάφανο διαμορφωμένο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου με αποσπώμενη σφράγιση χρώματος ανοικτού μπλε που περιέχει 4 ml πυκνού διαλύματος.

Διάφανο διαμορφωμένο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου με αποσπώμενη σφράγιση χρώματος μωβ που περιέχει 20 ml πυκνού διαλύματος.

Διάφανο διαμορφωμένο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου με αποσπώμενη σφράγιση χρώματος πορτοκαλί που περιέχει 34 ml πυκνού διαλύματος.

Διάφανο διαμορφωμένο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου με αποσπώμενη σφράγιση χρώματος κόκκινου που περιέχει 40 ml πυκνού διαλύματος.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της αραιώσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Accord. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα πλεόνασμα της πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.
3. Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης, πρέπει να αραιωθεί με 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος, χωρίς συντηρητικό, και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
4. Τα διαλύματα προς έγχυση της πεμετρεξίδης που προετοιμάζονται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες είναι συμβατά με τις συσκευές έγχυσης και τους σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη.
5. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά, για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και χρωματικών αλλοιώσεων, πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν τέτοια ευρήματα, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.
6. Τα διαλύματα της πεμετρεξίδης είναι μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### Προφυλάξεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση

Όπως συμβαίνει και με άλλους δυνητικά τοξικούς αντικαρκινικούς παράγοντες, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων για έγχυση της πεμετρεξίδης. Συνιστάται η χρήση γαντιών. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με το δέρμα, να πλύνετε αμέσως την περιοχή του δέρματος με άφθονο σαπούνι και νερό. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες ξεπλύνετε αμέσως με νερό. Η πεμετρεξίδη είναι ένα προϊόν που δεν προκαλεί σοβαρό ερεθισμό στους γύρω ιστούς, σε περίπτωση εξαγγελίωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγελίωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγελίωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγελίωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1071/004  
EU/1/15/1071/005  
EU/1/15/1071/006  
EU/1/15/1071/007

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2020

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Accord 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
Pemetrexed Accord 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
Pemetrexed Accord 1000 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Pemetrexed Accord 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 11 mg νάτριο.

Pemetrexed Accord 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 54 mg νάτριο.

Pemetrexed Accord 1000 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1000 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 108 mg νάτριο.

Μετά την ανασύσταση (βλέπε παράγραφο 6.6), κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λυόφιλη κόνις χρώματος λευκού έως υποκίτρινου ή πρασινωπού-κίτρινου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Το Pemetrexed Accord σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, με ανεγχείρητο κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα.

Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το Pemetrexed Accord σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής, ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, εκτός από τις περιπτώσεις που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Pemetrexed Accord ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης, ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, εκτός από τις περιπτώσεις που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα, των οποίων η νόσος δεν έχει επιδεινωθεί, αμέσως μετά την χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (βλέπε παράγραφο 5.1).



Το Remetrexed Accord ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής, ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, εκτός από τις περιπτώσεις που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (βλέπε παράγραφο 5.1).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Remetrexed Accord πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χορήγηση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

### Δοσολογία

#### *Το Remetrexed Accord σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη*

Η συνιστώμενη δόση του Remetrexed Accord είναι 500 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών, την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών. Η συνιστώμενη δόση της σισπλατίνης είναι 75 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος, και εγχύεται για δύο ώρες, περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της πεμετρεξίδης, την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντι-εμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλέπε επίσης την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες δοσολογίας).

#### *Το Remetrexed Accord ως μονοθεραπεία*

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του Remetrexed Accord είναι 500 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση, διάρκειας 10 λεπτών, την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών.

#### *Σχήμα προκαταρκτικής χορήγησης φαρμάκων*

Για να μειωθεί η επίπτωση και η σοβαρότητα των δερματικών αντιδράσεων πρέπει να χορηγείται ένα κορτικοστεροειδές την προηγούμενη, την ίδια και την επομένη ημέρα από τη χορήγηση της πεμετρεξίδης. Το κορτικοστεροειδές πρέπει να ισοδυναμεί με 4 mg δεξαμεθαζόνης και να χορηγείται από του στόματος δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για να μειωθεί η τοξικότητα, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη πρέπει, επίσης, να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος φυλλικό οξύ ή ένα πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει φυλλικό οξύ (350 έως 1000 μικρογραμμάρια) σε καθημερινή βάση. Θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον πέντε δόσεις φυλλικού οξέος τις επτά προηγούμενες ημέρες πριν από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και η χορήγηση των δόσεων αυτών πρέπει να συνεχιστεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για διάστημα 21 ημερών μετά την τελευταία δόση της πεμετρεξίδης. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να λάβουν μία ενδομυϊκή ένεση βιταμίνης B<sub>12</sub> (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και κατόπιν μία φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B<sub>12</sub> μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με τη πεμετρεξίδη.

#### *Παρακολούθηση ασθενών*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πεμετρεξίδη πρέπει να παρακολουθούνται πριν από κάθε δόση, με μία γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού και του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Πριν από κάθε χορήγηση χημειοθεραπείας πρέπει να γίνονται βιοχημικές εξετάσεις αίματος, για να εκτιμηθεί η νεφρική και η ηπατική λειτουργία. Πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χορήγησης χημειοθεραπείας, οι ασθενείς απαιτείται να έχουν τις εξής μετρήσεις: Ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC-absolute neutrophil count) πρέπει να είναι  $\geq 1.500$  κύτταρα/mm<sup>3</sup> και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να είναι  $\geq 100.000$  κύτταρα/mm<sup>3</sup>.

Η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να είναι  $\geq 45$  ml/min.

Η ολική χολερυθρίνη πρέπει να είναι  $\leq 1,5$  φορά της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Η αλκαλική φωσφατάση (AP), η ασπαραγινική αμινοτρανσφεράση (AST ή SGOT) και η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT ή SGPT) πρέπει να είναι  $\leq 3$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Για την

αλκαλική φωσφατάση, την AST και την ALT είναι αποδεκτές τιμές ≤ 5 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, εάν υπάρχει όγκος στο ήπαρ.

#### Προσαρμογές της δόσης

Οι δοσολογικές προσαρμογές κατά την έναρξη του επόμενου κύκλου πρέπει να γίνονται με βάση το αιματολογικό ναδίρ ή τη μέγιστη μη-αιματολογική τοξικότητα που παρατηρήθηκαν κατά τον προηγούμενο κύκλο χημειοθεραπείας. Η χορήγηση της θεραπείας μπορεί να καθυστερήσει ώστε να μεσολαβήσει ικανοποιητικό χρονικό διάστημα για την ανάκτηση του ασθενούς. Μετά την ανάκτηση, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη χημειοθεραπεία, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των Πινάκων 1, 2 και 3 οι οποίες ισχύουν για τη χορήγηση του Remetrexed Accord σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

<b>Πίνακας 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το Remetrexed Accord (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Αιματολογικές τοξικότητες</b>	
Ναδίρ ANC < 500/mm <sup>3</sup> και ναδίρ αιμοπεταλίων ≥ 50.000 /mm <sup>3</sup>	75 % της προηγούμενης δόσης (για το Remetrexed Accord και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm <sup>3</sup> , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	75 % της προηγούμενης δόσης (για το Remetrexed Accord και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm <sup>3</sup> με αιμορραγία <sup>α</sup> , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	50 % της προηγούμενης δόσης (για το Remetrexed Accord και για τη σισπλατίνη)

<sup>α</sup> Τα Κριτήρια αυτά είναι σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute, ορισμός του ≥ CTC Βαθμού 2 αιμορραγία.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν μη-αιματολογικές τοξικότητες ≥ Βαθμού 3 (εκτός της νευροτοξικότητας), η χορήγηση του Remetrexed Accord πρέπει να διακοπεί και να καθυστερήσει, έως την υποχώρηση αυτών, σε τιμή μικρότερη ή ίση με την τιμή προ της χορήγησης χημειοθεραπείας, για το συγκεκριμένο ασθενή. Η θεραπεία μπορεί να επαναρχίσει σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Πίνακα 2.

<b>Πίνακας 2 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το Remetrexed Accord (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Μη - Αιματολογικές τοξικότητες <sup>α,β</sup></b>		
	<b>Δόση Remetrexed Accord (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Δόση σισπλατίνης (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Οποιαδήποτε τοξικότητα Βαθμού 3 ή 4, εκτός της βλεννογονίτιδας	75 % της προηγούμενης δόσης	75 % της προηγούμενης δόσης
Οποιαδήποτε διάρροια που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο (ανεξαρτήτως βαθμού) ή διάρροια Βαθμού 3 ή 4	75 % της προηγούμενης δόσης	75 % της προηγούμενης δόσης
Βλεννογονίτιδα Βαθμού 3 ή 4	50 % της προηγούμενης δόσης	100 % προηγούμενης δόσης

<sup>α</sup> Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute

<sup>β</sup> Εκτός της νευροτοξικότητας

Σε περίπτωση εμφάνισης νευροτοξικότητας, η συνιστώμενη προσαρμογή της δόσης για το Remetrexed Accord και τη σισπλατίνη αναφέρεται στον Πίνακα 3. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί εάν εμφανισθεί νευροτοξικότητα Βαθμού 3 ή 4, στους συγκεκριμένους ασθενείς.

<b>Πίνακας 3 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το Remetrexed Accord (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Νευροτοξικότητα</b>		
<b>Βαθμός κατά CTC<sup>α</sup></b>	<b>Δόση Remetrexed Accord (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Δόση σισπλατίνης (mg/m<sup>2</sup>)</b>

0 – 1	100 % της προηγούμενης δόσης	100 % της προηγούμενης δόσης
2	100 % της προηγούμενης δόσης	50 % της προηγούμενης δόσης

<sup>a</sup> Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute

Η θεραπεία με Remetrexed Accord πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε αιματολογική ή μη-αιματολογική τοξικότητα Βαθμού 3 ή 4 έπειτα από 2 μειώσεις της χορηγούμενης δόσης ή άμεσα εάν παρατηρηθεί νευροτοξικότητα Βαθμού 3 ή 4.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Δεν απαιτούνται περαιτέρω μειώσεις της δόσης εκτός από τις συνιστώμενες για όλους γενικά τους ασθενείς.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Remetrexed Accord στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά το κακόηθες μεσοθελίωμα του υπεζωκότα και το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:* (συνήθης τύπος-υπολογισμού των cockcroft και gault ή ρυθμός σπειραματικής διήθησης, με μετρήσεις με τη μέθοδο Tc99m-DPTA κάθαρσης ορού)

Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται, κυρίως αμετάβλητη, μέσω νεφρικής απέκκρισης. Στις κλινικές μελέτες, σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 45$  ml/min, δεν χρειάστηκαν άλλες προσαρμογές της χορηγούμενης δόσης, εκτός από τις συνιστώμενες για όλους γενικά τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χορήγηση της πεμετρεξίδης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 45 ml/min, επομένως δεν συνιστάται η χρήση της πεμετρεξίδης στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των τιμών AST (SGOT), ALT (SGPT) ή της ολικής χολερυθρίνης και των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της πεμετρεξίδης. Παρόλα αυτά, ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, όπως με χολερυθρίνη  $> 1,5$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής και/ή με αμινοτρανσφοράση  $> 3,0$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ή  $> 5,0$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (με ηπατικές μεταστάσεις), δεν έχουν συστηματικά μελετηθεί.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Remetrexed Accord προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Το Remetrexed Accord πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών.

Για τις προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν το χειρισμό ή τη χορήγηση του Remetrexed Accord, βλέπε παράγραφο 6.6.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του Remetrexed Accord πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Στη γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

Συγχορήγηση με το εμβόλιο του κίτρινου πυρετού (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών που εκδηλώνεται με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία (ή πανκυτταροπενία) (βλέπε παράγραφο 4.8). Η μυελοκαταστολή αποτελεί τη συνήθη δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για εκδήλωση μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και η χορήγηση της πεμετρεξίδης πρέπει να αναβάλλεται στους ασθενείς, έως ότου ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων (ANC) να επανέλθει σε  $\geq 1.500$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε  $\geq 100.000$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ . Οι μειώσεις της δόσης για τους επόμενους κύκλους χορήγησης γίνονται με βάση το ναδίρ του ANC, του αριθμού των αιμοπεταλίων και της μέγιστης μη αιματολογικής τοξικότητας, όπως παρατηρήθηκαν στον προηγούμενο κύκλο χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μικρότερη τοξικότητα καθώς και μείωση των αιματολογικών και των μη-αιματολογικών τοξικοτήτων Βαθμού 3/4, όπως ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία και λοίμωξη με ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε, πριν από τη χημειοθεραπεία, αγωγή με φυλλικό οξύ και βιταμίνη B<sub>12</sub>. Επομένως, όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να καθοδηγούνται για τη λήψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub>, ως μέτρο προφύλαξης για τη μείωση της τοξικότητας της σχετιζόμενης με τη χημειοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που δεν έλαβαν, πριν από τη χημειοθεραπεία, αγωγή με ένα κορτικοστεροειδές. Η αγωγή με δεξαμεθαζόνη (ή ισοδύναμο αυτής) πριν από τη χημειοθεραπεία, μπορεί να μειώσει την επίπτωση και τη σοβαρότητα των δερματικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επαρκής αριθμός ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 45 ml/min δεν έχει μελετηθεί. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση της πεμετρεξίδης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 45 ml/min. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης από 45 έως 79 ml/min) θα πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμακευτικού προϊόντος (ΜΣΑΦ), όπως την ιβουπροφαίνη και τοακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 1,3 g ημερησίως), για τουλάχιστον 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια που ενδείκνυται να λάβουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, η λήψη ΜΣΑΦ με μακρά ημιπερίοδο αποβολής θα πρέπει να διακόπτεται, για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σοβαρά νεφρικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί με την πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Πολλοί από τους ασθενείς που εμφάνισαν τα συμπτώματα αυτά, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένης της αφυδάτωσης ή της προϋπάρχουσας υπέρτασης ή του διαβήτη. Νεφρογενής άποιος διαβήτης και νεφρική σωληναριακή νέκρωση αναφέρθηκαν επίσης κατά το μετεγκριτικό στάδιο της μονοθεραπείας με πεμετρεξίδη ή της θεραπείας με πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Τα περισσότερα συμβάματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή λήψης της πεμετρεξίδης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για οξεία σωληναριακή νέκρωση, μειωμένη νεφρική λειτουργία και συναφείς ενδείξεις, καθώς και για συμπτώματα νεφρογενούς άποιου διαβήτη (π.χ. υπερνατρίαμία).

Η επίδραση της συλλογής υγρού στον τρίτο χώρο, όπως η πλευριτική συλλογή ή ο ασκίτης, επί της πεμετρεξίδης, δεν είναι πλήρως προσδιορισμένη.

Σε μια μελέτη φάσης 2 της πεμετρεξίδης, 31 ασθενείς συμπαγών όγκων με συλλογή υγρού στον τρίτο χώρο δεν παρουσίασαν καμία διαφορά στη δόση της πεμετρεξίδης όσον αφορά την ομαλή συγκέντρωση στο πλάσμα ή την κάθαρση σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς συλλογή υγρού τρίτου χώρου. Συνεπώς, η παροχέυτηση του υγρού του τρίτου χώρου πριν από τη θεραπεία με πεμετρεξίδη θα πρέπει να εξετασθεί αλλά μπορεί να μην είναι και απαραίτητη.

Λόγω της γαστρεντερικής τοξικότητας της θεραπείας συνδυασμού της πεμετρεξίδης με σισπλατίνη, έχει παρατηρηθεί σοβαρή αφυδάτωση. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ικανοποιητική αντιεμετική θεραπεία και κατάλληλη ενυδάτωση πριν και/ή μετά από τη χημειοθεραπεία.

Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικών αγγειακών συμβαμάτων, έχουν αναφερθεί σπάνια στις κλινικές μελέτες με πεμετρεξίδη, κυρίως όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμένη θεραπεία με άλλο κυτταροτοξικό παράγοντα. Οι περισσότεροι ασθενείς, στους οποίους παρατηρήθηκαν τα συμβάματα αυτά, είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ανοσοκατασταλτική κατάσταση είναι συνήθης σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Ως εκ τούτου, η συχορήγηση των ζώντων αδρανοποιημένων εμβολίων δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5).

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά βλαπτικές επιδράσεις. Θα πρέπει να συνιστάται στους άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, καθώς και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Συνιστάται να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης ή αποχή. Επειδή, η θεραπεία με πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει μη αναστρέψιμη στειρότητα, οι άνδρες πρέπει να συμβουλευούνται να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση- σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.6).

Περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία είτε πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με πεμετρεξίδη. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και στη χρήση άλλων ακτινοευαίσθητων παραγόντων.

Περιπτώσεις αναμνηστικής ακτινοβολίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία πριν από εβδομάδες ή χρόνια.

## Έκδοχα

Pemetrexed Accord 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 54 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, ισοδύναμο με 2,7% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικο.

Pemetrexed Accord 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 108 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, ισοδύναμο με 5,4% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικο.

Pemetrexed Accord 1000 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 108 mg νατρίου ανά φιαλίδιο. Να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η πεμετρεξίδη κατά κύριο λόγο αποβάλλεται αμετάβλητη από τη νεφρική οδό, μέσω σωληναριακής απέκκρισης και σε μικρότερο βαθμό με σπειραματική διήθηση. Η συγχορήγηση των νεφροτοξικών ουσιών (όπως οι αμινογλυκοσίδες, τα διουρητικά της αγκύλης, τα παράγωγα της πλατίνης, η κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να έχει σαν αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με τα φάρμακα αυτά. Η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες επίσης αποβάλλονται μέσω σωληναριακής απέκκρισης (π.χ. προβενεσίδη, πενικιλίνη), ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με την πεμετρεξίδη. Η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 80$  ml/min), η λήψη μεγάλων δόσεων μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμακευτικού προϊόντος (ΜΣΑΦ, όπως της ιβουπροφαίνης  $> 1.600$  mg/ημερησίως) και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ( $\geq 1,3$  g/ημερησίως) ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση της πεμετρεξίδης και συνεπώς να αυξήσει την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών—σχετιζόμενων με την πεμετρεξίδη. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος ταυτόχρονα με τη χορήγηση πεμετρεξίδης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 80$  ml/min).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης από 45 έως 79 ml/min), η ταυτόχρονη χορήγηση της πεμετρεξίδης με ΜΣΑΦ (όπως η ιβουπροφαίνη) ή με μεγάλες δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να αποφεύγεται για 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λόγω του ότι δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με ΜΣΑΦ που έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής, όπως η πιροξικάμη ή η ροφεκοξίμη, η ταυτόχρονη χορήγηση με πεμετρεξίδη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση των ΜΣΑΦ είναι απαραίτητη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ως προς την τοξικότητα, ειδικά την μυελοκαταστολή και την γαστρεντερική τοξικότητα.

Η πεμετρεξίδη υφίσταται περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική αναστολή της μεταβολικής κάθαρσης του φαρμακευτικού προϊόντος που μεταβολίζεται από τα CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 και CYP1A2.

#### Αλληλεπιδράσεις κοινές σε όλα τα κυτταροτοξικά φάρμακα:

Λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων στους καρκινοπαθείς ασθενείς είναι συχνή η χρήση αντιπηκτικής αγωγής. Η υψηλή διατομική διακύμανση ως προς την κατάσταση πηκτικότητας κατά τη διάρκεια των νοσημάτων, και η πιθανότητα αλληλεπίδρασης της από του στόματος χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής και της αντικαρκινικής χημειοθεραπείας, απαιτεί αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του INR (International Normalised Ratio, Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), σε περίπτωση που αποφασισθεί η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων στον ασθενή.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση: Εμβολίου κίτρινου πυρετού, λόγω του κινδύνου θανατηφόρας γενικευμένης ασθένειας από τη χορήγηση του εμβολίου (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση: Ζώντων-αδρανοποιημένων εμβολίων (εκτός του εμβολίου κίτρινου πυρετού, για το οποίο αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση), λόγω κινδύνου συστηματικής, ενδεχομένως θανατηφόρας, ασθένειας. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε ανοσοκατασταλτική κατάσταση λόγω του υποκείμενου νοσήματος. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθεί ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο, όπου αυτό διατίθεται (πολιομυελίτιδας) (βλέπε παράγραφο 4.4).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά ζημιολογικές επιδράσεις. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Στους άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης και να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της πεμετρεξίδης σε έγκυες γυναίκες, αλλά η πεμετρεξίδη, όπως και άλλα φάρμακα αντι-μεταβολίτες, ενδέχεται να προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η πεμετρεξίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο, μετά την προσεκτική εκτίμηση των αναγκών για τη μητέρα και του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η πεμετρεξίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν μπορούν να αποκλειστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει. Συνεπώς, συνιστάται να διακόπτεται η γαλουχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

Επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο η θεραπεία με πεμετρεξίδη να προκαλέσει μη αναστρέψιμη στειρότητα, οι άνδρες πρέπει να συμβουλευονται να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Remetrexed Accord δεν έχει καμία σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει κόπωση. Επομένως, εάν παρατηρηθεί το συμβάν αυτό, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση πεμετρεξίδης, είτε ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη θεραπεία, είναι μυελοκαταστολή που εκδηλώνεται ως αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία και γαστρεντερικές τοξικότητες, που εκδηλώνονται ως ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, φαρυγγίτιδα, βλεννογονίτιδα και στοματίτιδα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νεφρική τοξικότητα, αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, αλωπεκία, κόπωση, αφυδάτωση, εξάνθημα, λοίμωξη /σήψη και νευροπάθεια. Σπάνια αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

#### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας 4 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξάρτητα από την αιτιολογική τους συσχέτιση με την χορήγηση της πεμετρεξίδης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με σισπλατίνη όπως προκύπτουν από τις βασικές εγκριτικές μελέτες (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN και PARAMOUNT) και από την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Η ακόλουθη σύμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας: πολύ συχνές  $\geq 1/10$ , συχνές  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ , όχι συχνές  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ , σπάνιες  $\geq 1/10.000$  έως

<1/1.000), πολύ σπάνιες <1/10.000 και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 4. Συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των βαθμών ανεξάρτητα από την αιτιότητα προερχόμενες από τις βασικές εγκριτικές μελέτες: JMEI (Πεμετρεξίδη έναντι Ντοσεταξέλης), JMDB (Πεμετρεξίδη και Σισπλατίνη έναντι GEMZAR και Σισπλατίνη, JMCH (Πεμετρεξίδη και Σισπλατίνη έναντι Σισπλατίνη), JMEN και PARAMOUNT (Πεμετρεξίδη μαζί με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα έναντι του εικονικού φαρμάκου συν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα) και από την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.**

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη <sup>α</sup> Φαρυγγίτιδα	Σηψαιμία <sup>β</sup>			Δερμο- υποδερματί- τιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Εμπύρετη ουδετεροπενία Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος	Πανκυτταροπε- νία	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία		
Διαταραχές του ανοσοποιητι- κού συστήματος		Υπερευαισθη- σία		Αναφυλα- κτική καταπληξία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχές της γεύσης Περιφερική κινητική νευροπάθεια Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη	Αγγειακό εγκεφαλικό συμβάν Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Ενδοκρανιακή αιμορραγία			
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα Ξηροφθαλμία Δακρύρροια αυξημένη Ξηρή κερατοεπιπε- φυκίτιδα Οίδημα βλεφάρου Νόσος της οφθαλμικής επιφάνειας				



Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια Αρρυθμία	Στηθάγχη Έμφραγμα του μυοκαρδίου  Στεφανιαία νόσος Υπερκοιλιακή αρρυθμία			
Αγγειακές διαταραχές			Περιφερική ισχαιμία <sup>γ</sup>			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Πνευμονική εμβολή Διάμεση πνευμονίτιδα <sup>βδ</sup>			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Στοματίτιδα Ανορεξία Έμετος Διάρροια Ναυτία	Δυσπεψία Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος	Αιμορραγία του ορθού Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Διάτρηση του εντέρου Οισοφαγίτιδα Κολίτιδα <sup>ε</sup>			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη		Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Αποφολίδωση του δέρματος	Υπέρχρωση Κνησμός Πολύμορφο ερύθημα Αλωπεκία Κνίδωση		Ερύθημα	Σύνδρομο Stevens Johnson <sup>β</sup> Τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>β</sup> Πεμφιγοειδές Δερματίτιδα πομφολυγώδης Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση Ερυθηματώδες οίδημα <sup>ς</sup> Ψευδοκυτταρίτιδα Δερματίτιδα Έκζεμα Κνήφη	

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη Κρεατίνη αίματος αυξημένη <sup>ε</sup>	Νεφρική ανεπάρκεια Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος				Νεφρογενής άποιος διαβήτης Νέκρωση νεφρικών σωληναρίων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Άλγος Οίδημα Θωρακικό άλγος Φλεγμονή βλεννογόνου				
Παρακλινικές εξετάσεις		γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Οισοφαγίτιδα από ακτινοβολία Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία	Φαινόμενο ανάκλησης		

<sup>α</sup> με ή χωρίς ουδετεροπενία

<sup>β</sup> σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρα

<sup>γ</sup> μερικές φορές κατέληξαν σε νέκρωση των άκρων

<sup>δ</sup> με αναπνευστική ανεπάρκεια

<sup>ε</sup> παρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με σισπλατίνη

<sup>ς</sup> κυρίως των κάτω άκρων

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί, περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, βλεννογονίτιδα, αισθητική πολυνευροπάθεια και εξάνθημα. Οι αναμενόμενες επιπλοκές της υπερδοσολογίας είναι η καταστολή του μυελού των οστών, που εκδηλώνεται με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Επίσης, ενδέχεται να παρατηρηθεί λοίμωξη με ή χωρίς πυρετό, διάρροια και/ή βλεννογονίτιδα. Εάν υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με γενικές εξετάσεις αίματος και πρέπει να λάβουν υποστηρικτική αγωγή όταν απαιτείται. Η χρήση φυλλινικού ασβεστίου/φυλλινικού οξέος, για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με πεμετρεξίδιο, θα πρέπει να εξετάζεται.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ανάλογο φυλλικού οξέος, κωδικός ATC: L01BA04

Η πεμετρεξίδη είναι ένας πολλαπλών-στόχων αντικαρκινικός αντιφολικός παράγοντας, ο οποίος ασκεί τη δράση του διακόπτοντας σημαντικές μεταβολικές διαδικασίες, που εξαρτώνται από το φυλλικό και είναι απαραίτητες για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

*In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η πεμετρεξίδη συμπεριφέρεται ως πολλαπλών στόχων αντιφολικός παράγοντας, μέσω της αναστολής της θυμιδυλικής συνθετάσης (TS), της διϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (DHFR) και της φορμυλοτρανσφεράσης του γλυκιναμιδικού ριβονουκλεοτιδίου (GARFT), που είναι σημαντικά, εξαρτώμενα του φυλλικού, ένζυμα που εμπλέκονται στην *εκ νέου* βιοσύνθεση των νουκλεοτιδίων της θυμιδίνης και της πουρίνης. Η πεμετρεξίδη μεταφέρεται εντός των κυττάρων, μέσω του μεταφορέα ανηγμένου φολικού και μέσω των μεμβρανικών πρωτεϊνικών μεταφορικών συστημάτων που συνδέονται με το φολικό. Εντός του κυττάρου, η πεμετρεξίδη μετατρέπεται γρήγορα και αποτελεσματικά σε πολυγλουταμικές μορφές, μέσω του ενζύμου φολυλπολυγλουταμική συνθετάση. Οι πολυγλουταμικές μορφές παραμένουν εντός των κυττάρων και είναι περισσότερο ισχυροί αναστολείς της TS και της GARFT. Η μετατροπή σε πολυγλουταμικές μορφές είναι μία διαδικασία εξαρτώμενη από το χρόνο και τη συγκέντρωση και η οποία πραγματοποιείται εντός των καρκινικών κυττάρων και σε μικρότερο βαθμό στους φυσιολογικούς ιστούς. Οι πολυγλουταμικοί μεταβολίτες έχουν αυξημένη ενδοκυτταρική διάρκεια ημιζωής, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη διάρκεια δράσης του φαρμάκου στα καρκινικά κύτταρα.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την πεμετρεξίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τις ήδη εγκεκριμένες ενδείξεις του (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Κλινική αποτελεσματικότητα

#### *Μεσοθηλίωμα*

Η EMPHACIS, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή, φάσης 3, κλινική μελέτη της πεμετρεξίδης μαζί με σισπλατίνη έναντι μόνης της σισπλατίνης σε ασθενείς, χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία, με κακήθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη είχαν κλινικά σημαντικό επιπλέον όφελος διάμεσης επιβίωσης 2,8 μηνών, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μόνη τη σισπλατίνη.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης, προστέθηκαν στη θεραπεία των ασθενών συμπληρώματα χαμηλής δόσης φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub>, προκειμένου να μειωθεί η τοξικότητα. Η πρωταρχική ανάλυση αυτής της κλινικής μελέτης πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό όλων των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας και οι οποίοι έλαβαν φάρμακο της μελέτης (τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία). Μία ανάλυση των υποομάδων πραγματοποιήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub>, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης (πλήρης χορήγηση συμπληρωμάτων). Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

**Πίνακας 5. Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης με σισπλατίνη έναντι σισπλατίνης στο κακήθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα**

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία		Ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα	
	Πεμετρεξίδη/σισπλατίνη (N = 226)	Σισπλατίνη (N = 222)	Πεμετρεξίδη/σισπλατίνη (N = 168)	Σισπλατίνη (N = 163)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (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)
Τιμή-p Log Rank <sup>a</sup>	0.020		0.051	
Διάμεσος χρόνος υποτροπής του όγκου (μήνες)	5.7	3.9	6.1	3.9

(95 % CI)	(4.9 – 6.5)	(2.8 – 4.4)	(5.3 – 7.0)	(2.8 – 4.5)
Τιμή-p Log Rank <sup>α</sup>	0.001		0.008	
Χρόνος μη-ανταπόκρισης στη θεραπεία (μήνες) (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)
Τιμή-p του Log Rank <sup>α</sup>	0.001		0.001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης <sup>β</sup> (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)
Τιμή-p Fisher's exact <sup>α</sup>	< 0,001		< 0,001	

Σύντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>α</sup> Η τιμή-p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

<sup>β</sup> Στην ομάδα υπό πεμετρεξίδη/σισπλατίνη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία (N = 225) και οι ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα (N=167)

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα κλινικά σημαντικά συμπτώματα (πόνος και δύσπνοια) που σχετίζονται με το κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, στην ομάδα ασθενών υπό πεμετρεξίδη/σισπλατίνη (212 ασθενείς) έναντι της ομάδας ασθενών σε θεραπεία με μόνη τη σισπλατίνη (218 ασθενείς), με τη χρήση της Κλίμακας Εκτίμησης των Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα (Lung Cancer Symptom Scale). Επίσης, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας. Η διάκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας επιτεύχθηκε με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας στο σκέλος της πεμετρεξίδη/σισπλατίνης και την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας με το χρόνο στην ομάδα ελέγχου.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα που έλαβαν μονοθεραπεία με πεμετρεξίδη. Η πεμετρεξίδη σε δόση 500 mg/m<sup>2</sup> μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε 64 ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Συνολικά, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 14,1%.

#### Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), θεραπεία δεύτερης γραμμής

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη, φάσης 3, της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), μετά από αρχική χημειοθεραπεία, έδειξε, διάμεσους χρόνους επιβίωσης των 8,3 μηνών, για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη (ITT-Intent to Treat Population, n = 283) και των 7,9 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη (ITT, n = 288). Η αρχική χημειοθεραπεία δεν περιελάμβανε πεμετρεξίδη. Ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) στο αποτέλεσμα της θεραπείας στη συνολική επιβίωση, έδειξε υπεροχή της πεμετρεξίδης έναντι της ντοσεταξέλης σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), εκτός των περιπτώσεων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n = 399, 9,3 έναντι του 8,0 μήνες, προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος HR = 0,78, 95 % CI = 0,61-1,00, p = 0,047) και υπεροχή της ντοσεταξέλης όταν τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n = 172, 6,2 έναντι 7,4 μήνες, προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος HR = 1.56; 95 % CI = 1,08-2,26, p = 0.018). Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δυο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα από μία ξεχωριστή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, Φάσης 3, δείχνουν πως οι παράμετροι μέτρησης της αποτελεσματικότητας (συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη υποτροπής) για την πεμετρεξίδη είναι παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με ντοσεταξέλη (n = 41) και των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ντοσεταξέλη (n = 540).

**Πίνακας 6. Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης στον NSCLC – ITT πληθυσμό**

	<b>Πεμετρεξίδα</b>	<b>Ντοσεταξέλη</b>
<b>Χρόνος επιβίωσης (μήνες)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεσος (m)	8.3	7.9
▪ 95 % CI για τον διάμεσος χρόνο	(7.0 – 9.4)	(6.3 – 9.2)
▪ HR	0.99	
▪ 95 % CI για το HR	(0.82 – 1.20)	
▪ Τιμή-p Μη-κατωτερότητας (HR)	0.226	
<b>Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (μήνες)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεση	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (0.82 – 1.16)	
<b>Χρόνος αποτυχίας της θεραπείας (μήνες)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεσος	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (0.71 – 0.997)	
<b>Ανταπόκριση</b> (n: αριθμός ασθενών που πληρούν τα κριτήρια για ανταπόκριση)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Ποσοστό ανταπόκρισης (%) (95 % CI)	9.1 (5.9 – 13.2)	8.8 (5.7 – 12.8)
▪ Σταθερή νόσος (%)	45.8	46.4

Συντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = σχετικός κίνδυνος, ITT (Intent to Treat) = πρόθεση θεραπείας, n= συνολικός αριθμός ασθενών.

*Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), θεραπεία πρώτης γραμμής*

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού κλινική μελέτη, Φάσης 3, της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι γεμισιταβίνης σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό (σταδίου IIIb ή IV), μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) έδειξε ότι η θεραπεία με πεμετρεξίδα και σισπλατίνη (ITT-Intent to Treat Population, n = 862) ανταποκρίθηκε στο πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης και έδειξε παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με τη θεραπεία με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη (ITT, n = 863) όσον αφορά την συνολική επιβίωση (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 0.94; 95 % CI = 0.84-1.05). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν σε αυτή τη μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) PS 0 ή 1.

Η αρχική ανάλυση για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας βασίστηκε στον πληθυσμό ITT. Οι αναλύσεις ευαισθησίας των κύριων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν επίσης στον Protocol Qualified (PQ) πληθυσμό. Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό PQ είναι σύμφωνες με τις αναλύσεις στον πληθυσμό ITT και υποστηρίζουν την μη-κατωτερότητα του συνδυασμού AC έναντι του GC.

Η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας: ο διάμεσος PFS ήταν 4.8 μήνες επιβίωσης για την πεμετρεξίδα σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι 5.1 μήνες επιβίωσης για τη γεμισιταβίνη με σισπλατίνη (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 1.04; 95 % CI = 0.94-1.15), και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 30,6 % (95 % CI = 27,3- 33,9) για την πεμετρεξίδα σε συνδυασμό με σισπλατίνη έναντι 28,2 % (95 % CI = 25.0-31,4) για τη γεμισιταβίνη με σισπλατίνη. Τα δεδομένα της PFS αποδείχθηκαν μερικώς από μια ανεξάρτητη ανασκόπηση (400/1725 ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για τον έλεγχο).

Η ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) στη συνολική επιβίωση, έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση ανάλογα με την ιστολογία, βλέπε τον πίνακα κατωτέρω.

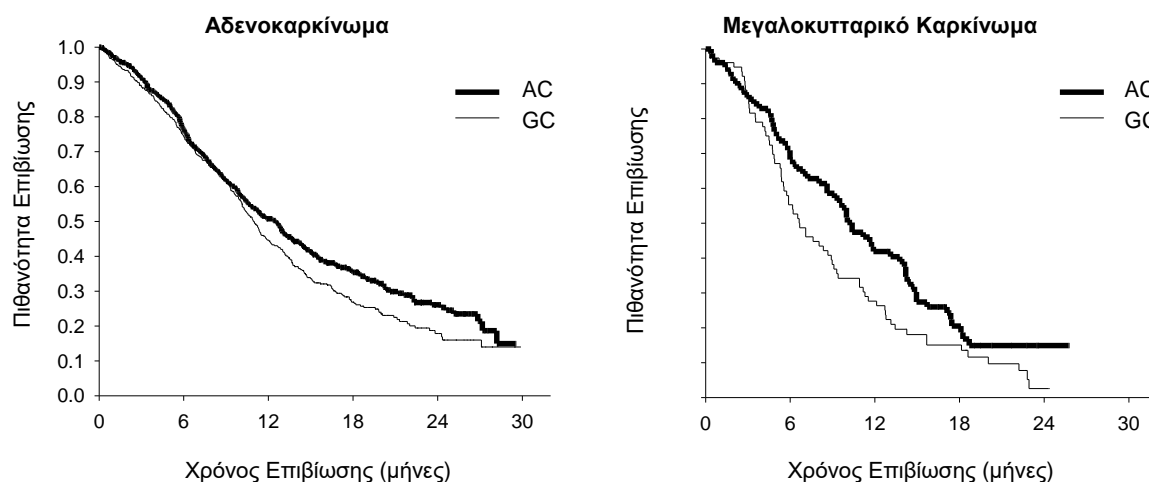
**Πίνακας 7. Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης + σισπλατίνης έναντι της γεμισταβίνης + σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.**

ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95 % CI)				Προσαρμοσμένο σχετικός κίνδυνος (HR) (95 % CI)	Τιμή- P ανωτερότητας
	Πεμετρεξίδα + σισπλατίνη		Γεμισταβίνη + σισπλατίνη			
ITT πληθυσμός (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 <sup>α</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Αδενοκαρκίνωμα (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
Μεγαλοκυτταρικό (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
Άλλα (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
Πλακώδη κύτταρα (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

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ITT = πρόθεση θεραπείας; N = συνολικός αριθμός ασθενών.

<sup>α</sup> Στατιστικά σημαντικό για μη κατωτερότητα, με το συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης για τον σχετικό κίνδυνο (HR) επαρκώς χαμηλότερο από το 1.17645, όριο για μη κατωτερότητα ( $p < 0,001$ ).

### Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για τη συνολική επιβίωση ανά ιστολογικό υπότυπο



Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δύο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδα και σισπλατίνη χρειάστηκαν λιγότερες μεταγγίσεις (16,4 % έναντι 28,9 %,  $p < 0,001$ ), λιγότερες μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων, (16,1 % έναντι 27,3 %,  $p < 0,001$ ) και λιγότερες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων (1,8 % έναντι 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Επιπρόσθετα, χρειάστηκαν μικρότερη ποσότητα ερυθροποιητίνης/δαρβεποετίνης (10,4 % έναντι 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % έναντι 6,1 %,  $p = 0,004$ ), και σκευάσματα σιδήρου (4,3 % έναντι 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

## JMEN

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (JMEN), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n441) έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n222) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιλάμβανε σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη. Η διπλή θεραπεία πρώτης γραμμής με πεμετρεξίδη δεν συμπεριλήφθηκε. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος σε αυτή την μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) 0 ή 1. Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία συντήρησης έως την επιδείνωση της νόσου. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια υπολογίσθηκαν από την ημέρα της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο όρο 5 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη και 3,5 κύκλους με εικονικό φάρμακο (placebo). Συνολικά 213 ασθενείς (48,3 %) ολοκλήρωσαν  $\geq 6$  κύκλους θεραπείας και συνολικά 103 ασθενείς (23,4 %) ολοκλήρωσαν  $\geq 10$  κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (n = 581, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 μήνες αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Η ανεξάρτητη ανασκόπηση των απεικονιστικών εξετάσεων των ασθενών επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την PFS. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) του συνολικού πληθυσμού (n663) ήταν 13,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 10,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), σχετικός κίνδυνος HR = 0,79 (95 % CI = 0,65 - 0,95,  $p = 0,01192$ ).

Όπως και στις άλλες μελέτες της πεμετρεξίδης και στη μελέτη JMEN παρατηρήθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά (n = 430, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση), η διάμεση PFS ήταν 4,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 1,8 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), HR σχετικός κίνδυνος = 0,47, 95 % CI = 0,37-0,60,  $p = 0,00001$ . Η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά (n = 481) ήταν 15,5 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 10,3 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος = 0,70, 95 % CI = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ). Συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγικής φάσης η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά, ήταν 18,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 13,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος 0,71, 95 % CI 0,56-0,88,  $p 0,002$ ).

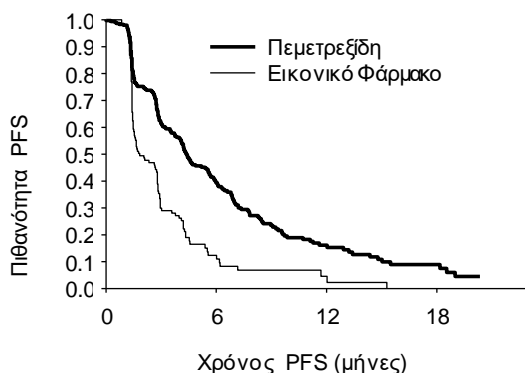
Τα αποτελέσματα όσον αφορά την PFS και την OS σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογία έδειξαν πως η πεμετρεξίδη δεν έχει πλεονεκτήματα έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo).

Ανάμεσα στις ιστολογικές υποομάδες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης.

**JMEN: Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) και για τη συνολική επιβίωση με την πεμετρεξίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (Placebo) σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα:**

Επιβίωση Ελεύθερης Υποτροπής

Συνολική Επιβίωση



## PARAMOUNT

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (PARAMOUNT), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης συνέχισης με την πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 359) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 180) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά και δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους θεραπείας πρώτης γραμμής που περιλάμβανε πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Από τους 939 ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη, 539 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη ή εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, το 44,9% είχε πλήρη/μερική ανταπόκριση και το 51,9% παρουσίασε σταθερή νόσο στην εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία συντήρησης έπρεπε να έχουν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της εισαγωγικής θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη μέχρι την αρχή της θεραπείας συντήρησης ήταν 2,96 μήνες και στο σκέλος θεραπείας με πεμετρεξίδη και με εικονικό φάρμακο. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία συντήρησης μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα μετρήθηκαν από τη στιγμή της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο όρο 4 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη και 4 κύκλους με εικονικό φάρμακο (placebo). Συνολικά 169 ασθενείς (47,1%) ολοκλήρωσαν  $\geq 6$  κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη, που αντιστοιχούν σε τουλάχιστον  $\geq 10$  κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

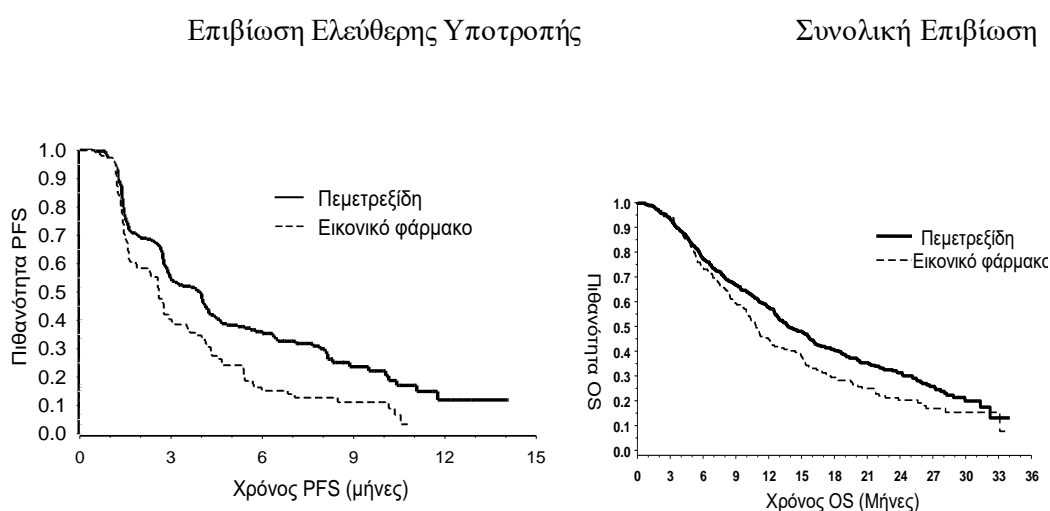
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (n = 472, πληθυσμός υπο ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 3,9 και 2,6 μήνες αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος HR = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Η ανεξάρτητη ανασκόπηση των απεικονιστικών εξετάσεων των ασθενών επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την PFS. Για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, σύμφωνα με τους ερευνητές η διάμεση επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) που μετρήθηκε από την έναρξη της εισαγωγικής πρώτης γραμμής θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη, ήταν 6,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 5,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (σχετικός κίνδυνος HR = 0,59, 95% CI = 0,47-0,74).

Μετά την εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη (4 κύκλοι), η θεραπεία με πεμετρεξίδη ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι του εικονικού φαρμάκου για τη συνολική επιβίωση (διάμεσος χρόνος 13,9 μήνες έναντι 11,0 μηνών, σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, p = 0,0195). Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης επιβίωσης, 28,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν εν ζωή ή δεν κατέστη εφικτή η επικοινωνία μαζί τους έναντι του 21,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Η σχετική επίδραση της θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν ομοιόμορφη σε όλες τις υποομάδες (περιλαμβανομένου του σταδίου της νόσου, της ανταπόκρισης στην εισαγωγική θεραπεία, της ECOG PS, του ιστορικού του καπνίσματος, του φύλου,



της ιστολογίας και της ηλικίας) και παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στις μη προσαρμοσμένες OS και PFS αναλύσεις. Τα ποσοστά επιβίωσης του 1<sup>ου</sup> και του 2<sup>ου</sup> έτους για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν 58 % και 32 % αντίστοιχα, συγκριτικά με το 45 % και 21 % των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Από την αρχή της θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη ως εισαγωγική θεραπεία πρώτης γραμμής, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 14,0 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95 % CI = 0,64-0,96). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά την μελέτη ήταν 64,3 % για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 71,7 % για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo).

**PARAMOUNT: Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) και συνολική επιβίωση (OS) για τη συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (υπολογισμένη από την τυχαιοποίηση):**



Το προφίλ ασφάλειας της θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη για τις δύο μελέτες JMEN και PARAMOUNT ήταν παρόμοιο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης έπεται από χορήγηση μονοθεραπείας, έχουν αξιολογηθεί σε 426 καρκινοπαθείς ασθενείς, με διάφορες μορφές συμπαγών όγκων, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 838 mg/m<sup>2</sup> και με έγχυση διάρκειας 10 λεπτών. Η πεμετρεξίδη έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 9 l/m<sup>2</sup>. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη συνδέεται κατά 81% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η σύνδεση αυτή δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία ποικίλου βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας. Η πεμετρεξίδη υποβάλλεται σε περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται πρωτίστως στα ούρα και 70 % έως 90 % της χορηγηθείσας δόσης αποβάλλεται, αμετάβλητη στα ούρα, εντός του πρώτου 24-ώρου από τη χορήγηση. Οι μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η πεμετρεξίδη εκκρίνεται ενεργά από το OAT3 (οργανικό μεταφορέα ανιόντων). Η ολική συστηματική κάθαρση της πεμετρεξίδης είναι 91,8 ml/min και η ημίσεια ζωή αποβολής από το πλάσμα είναι 3,5 ώρες στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 90 ml/min). Η διατομική διακύμανση ως προς την κάθαρση είναι μέτρια περίπου 19,3 %. Η ολική συστηματική έκθεση (AUC) της πεμετρεξίδης και η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος αυξάνουν αναλογικά με τη χορηγούμενη δόση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης παραμένουν σταθερές κατά τη χορήγηση πολλαπλών κύκλων χημειοθεραπείας.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγηση με τη σισπλατίνη. Η συμπληρωματική χορήγηση από του στόματος φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub> δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση της πεμετρεξίδης σε ποντίκια που κυοφορούσαν προκάλεσε μειωμένη βιωσιμότητα εμβρύου, ελάττωση του βάρους σώματος αυτού, ατελή οστεοποίηση ορισμένων σκελετικών δομών και λυκόστομα.

Η χορήγηση της πεμετρεξίδης σε αρσενικά ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα αναπαραγωγική τοξικότητα, που χαρακτηρίζεται από μειωμένα ποσοστά γονιμότητας και ατροφία των όρχεων. Σε μελέτη διάρκειας 9 μηνών, που διεξήχθη σε κνηνητικούς σκύλους και στους οποίους χορηγήθηκε πεμετρεξίδη με ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση, παρατηρήθηκαν ευρήματα στους όρχεις (εκφύλιση/νέκρωση του σπερματικού επιθηλίου). Αυτό υποδηλώνει ότι η πεμετρεξίδη ενδέχεται να είναι επιβλαβής για την ανδρική γονιμότητα. Δεν μελετήθηκε η ενδεχόμενη επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών.

Η πεμετρεξίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος στην *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών αλλοιώσεων σε κύτταρα ωοθηκών σε ποντίκια (Chinese hamsters), ή στη δοκιμασία Ames. Η πεμετρεξίδη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί χρωμοσωμική θραύση σε *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια.

Μελέτες για την εκτίμηση της πρόκλησης καρκινογένεσης της πεμετρεξίδης δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για τη ρύθμιση του pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (E524) (για τη ρύθμιση του pH)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Η πεμετρεξίδη έχει φυσική ασυμβατότητα με τους διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γαλακτικού ενέσιμου διαλύματος Ringer και του ενέσιμου διαλύματος Ringer. Ελλείψει άλλων μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια

Διάλυμα μετά την ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση

Η χημική και φυσική σταθερότητα, για τη χρήση των διαλυμάτων μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραιώση, έχειδειχθεί ότι διαρκεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασίες 2°C έως 8°C, εκτός και αν η ανασύσταση/αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένα άσηπτες συνθήκες.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Remetrexed Accord 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο με γκρι ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου με αποσπώμενη σφράγιση χρώματος μωβ που περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη.  
Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Remetrexed Accord 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο με γκρι ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου με αποσπώμενη σφράγιση χρώματος ανοικτού μπλε που περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη.  
Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Remetrexed Accord 1000 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο με γκρι ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου με αποσπώμενη σφράγιση χρώματος ανοικτού μπλε που περιέχει 1000 mg πεμετρεξίδη.  
Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραιώσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Remetrexed Accord. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα πλεόνασμα της πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.
3. Κάθε φιαλίδιο των 100 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 4,2 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος, χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.  
Κάθε φιαλίδιο των 500 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 20 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος, χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.  
Κάθε φιαλίδιο των 1000 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 40 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος, χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.  
Ανακινείστε απαλά κάθε φιαλίδιο μέχρι η περιεχόμενη κόνις να διαλυθεί πλήρως. Το διάλυμα μετά την ανασύσταση είναι διαυγές, με εμφάνιση χρώματος από άχρωμο έως κίτρινο ή κίτρινο-πράσινο χρώμα, χωρίς να επηρεάζεται ανεπιθύμητα η ποιότητα του προϊόντος. Το pH του διαλύματος μετά την ανασύσταση είναι μεταξύ 6.6 και 7.8. **Απαιτείται περαιτέρω αραιώση.**
4. Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης μετά την ανασύσταση, πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος, χωρίς συντηρητικό, και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
5. Τα διαλύματα προς έγχυση της πεμετρεξίδης που προετοιμάζονται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες είναι συμβατά με τις συσκευές έγχυσης και τους σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη.
6. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά, για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και χρωματικών αλλοιώσεων, πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν τέτοια ευρήματα, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.
7. Τα διαλύματα της πεμετρεξίδης είναι μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### Προφυλάξεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση

Όπως συμβαίνει και με άλλους δυνητικά τοξικούς αντικαρκινικούς παράγοντες, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων για έγχυση της πεμετρεξίδης. Συνιστάται η

χρήση γαντιών. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με το δέρμα, να πλύνετε αμέσως την περιοχή του δέρματος με άφθονο σαπούνι και νερό. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες ξεπλύνετε αμέσως με νερό. Η πεμετρεξίδα είναι ένα προϊόν που δεν προκαλεί σοβαρό ερεθισμό στους γύρω ιστούς, σε περίπτωση εξαγγελίωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγελίωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγελίωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγελίωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1071/001  
EU/1/15/1071/002  
EU/1/15/1071/003

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιανουάριος 2016  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Οκτωβρίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50, 95-200 Pabianice, Πολωνία

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

\* Αυτό το κέντρο αποδέσμευσης παρτίδων ισχύει μόνο για το Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg/1000 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μόνο.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλέπε Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Accord 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πεμετρεξίδη

## 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 25 mg πεμετρεξίδης.

## 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ, L-μεθειονίνη, μονοθειογλυκερόλη, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, συμπυκνωμένο, ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

## 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

1 φιαλίδιο

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

850 mg/34 ml

1000 mg/40 ml

## 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για εφάπαξ χορήγηση.

Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την αραίωση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

## 6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

## 7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό.

## 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1071/004  
EU/1/15/1071/005  
EU/1/15/1071/006  
EU/1/15/1071/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Pemetrexed Accord 25 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
πεμετρεξίδη  
Ενδοφλέβια χορήγηση μετά από αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

100 mg/4 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Remetrexed Accord 25 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
πεμετρεξίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 25 mg πεμετρεξίδης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ, L-μεθειονίνη, μονοθειογλυκερόλη, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, συμπυκνωμένο, ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την αραίωση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Pemetrexed Accord 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πεμετρεξίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική).

Μετά την ανασύσταση (βλέπε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών) κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Μαννιτόλη, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου (βλέπε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μόνο για εφάπαξ χορήγηση.

Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και την αραιώση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1071/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Pemetrexed Accord 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
πεμετρεξίδη  
Ενδοφλέβια χορήγηση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

100 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Pemetrexed Accord 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πεμετρεξίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική).

Μετά την ανασύσταση (βλέπε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών) κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Μαννιτόλη, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου (βλέπε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μόνο για εφάπαξ χορήγηση.

Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και την αραιώση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1071/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Pemetrexed Accord 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
πεμετρεξίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και την αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1071/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Pemetrexed Accord 1000 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πεμετρεξίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 1000 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική).

Μετά την ανασύσταση (βλέπε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών) κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Μαννιτόλη, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου (βλέπε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μόνο για εφάπαξ χορήγηση.

Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και την αραιώση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1071/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Remetrexed Accord 1000 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πεμετρεξίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και την αραιώση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**



**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### **Pemetrexed Accord 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**

πεμετρεξίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Pemetrexed Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pemetrexed Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Pemetrexed Accord και ποια είναι η χρήση του**

Το Pemetrexed Accord είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου.

Το Pemetrexed Accord χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, για τη θεραπεία του κακοήθους μεσοθηλιώματος υπεζωκότα, μια μορφή καρκίνου που επηρεάζει το επιθήλιο του πνεύμονα, σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Το Pemetrexed Accord χορηγείται επίσης σε συνδυασμό με σισπλατίνη, για την αρχική θεραπεία ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο.

Το Pemetrexed Accord μπορεί να σας συνταγογραφηθεί εάν έχετε καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο, εάν η νόσος έχει ανταποκριθεί ή εάν παραμένει σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητη μετά την αρχική χημειοθεραπεία.

Το Pemetrexed Accord είναι επίσης θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο των οποίων η νόσος έχει προοδεύσει μετά από προηγούμενη αρχική χημειοθεραπεία.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord**

**Μην χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord**

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην πεμετρεξίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Pemetrexed Accord (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν θηλάζετε θα πρέπει να διακόψετε τη γαλουχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Pemetrexed Accord
- εάν σας έχει χορηγηθεί πρόσφατα ή πρόκειται να σας χορηγηθεί εμβόλιο για τον κίτρινο πυρετό.

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, στον νοσοκομειακό φαρμακοποιό σας ή στον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord.

Εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν προβλήματα με τους νεφρούς σας, συζητήστε με το γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου, διότι ενδέχεται να μην μπορείτε να πάρετε Pemetrexed Accord. Πριν από κάθε έγχυση θα λαμβάνονται δείγματα του αίματος σας, προκειμένου να ελεγχθεί ότι έχετε επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία και ότι έχετε αρκετά αιμοσφαίρια, ώστε να πάρετε Pemetrexed Accord. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση ή να αναβάλει τη θεραπεία σας, ανάλογα με τη γενική σας κατάσταση και εάν οι τιμές των αιμοσφαιρίων σας είναι υπερβολικά χαμηλές. Εάν συγχρόνως λαμβάνετε σισπλατίνη, ο γιατρός σας θα φροντίσει να έχετε προηγουμένως ενυδατωθεί επαρκώς και να έχετε λάβει την κατάλληλη θεραπεία πριν και μετά τη σισπλατίνη, ώστε να προληφθεί ο έμετος.

Εάν έχετε υποβληθεί ή σκοπεύετε να υποβληθείτε σε ακτινοθεραπεία, ενημερώστε το γιατρό σας, καθώς μπορεί να υπάρχει πρόωρη ή καθυστερημένη αντίδραση ακτινοβολίας με το Pemetrexed Accord.

Εάν έχετε πρόσφατα εμβολιασθεί, ενημερώστε το γιατρό σας, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε συνδυασμό με το Pemetrexed Accord.

Εάν έχετε καρδιακή νόσο ή ιστορικό καρδιακής νόσου, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν υπάρχει συλλογή υγρού γύρω από τον πνεύμονα σας, ο γιατρός σας ίσως κρίνει απαραίτητο να παροχετεύσει (αφαιρέσει) το υγρό αυτό, πριν σας χορηγήσει το Pemetrexed Accord.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους, καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

## **Άλλα φάρμακα και Pemetrexed Accord**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικό) ή αντιφλεγμονώδες φάρμακο, όπως τα φάρμακα που ονομάζονται «μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ)», συμπεριλαμβανομένων και των φαρμάκων που αγοράζετε χωρίς συνταγή γιατρού (όπως η ιβουπροφαίνη). Διατίθενται στην αγορά διάφορα προϊόντα ΜΣΑΦ με διαφορετική χρονική διάρκεια δράσης. Με βάση την προγραμματισμένη ημερομηνία που πρόκειται να λάβετε την έγχυση του Pemetrexed Accord και/ή την κατάσταση της νεφρικής σας λειτουργίας, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει τα φάρμακα που μπορείτε να λάβετε, καθώς και πότε μπορείτε να τα λάβετε. Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας, να σας επιβεβαιώσουν, εάν κάποιο από τα φάρμακα σας ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου, εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή.

## **Κύηση**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η χρήση του Pemetrexed Accord πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους ενδεχόμενους κινδύνους από τη λήψη του Pemetrexed Accord κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Accord και για 6 μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

## **Θηλασμός**

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε το γιατρό σας.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Accord.

## **Γονιμότητα**

Οι άνδρες συμβουλεύονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία με Pemetrexed Accord και κατά συνέπεια θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Accord και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Εάν επιθυμείτε να τεκνοποιήσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε χρονικό διάστημα 3 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Το Pemetrexed Accord μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα τεκνοποίησης σας. Συζητήστε με το γιατρό σας για να αναζητήσετε συμβουλές σχετικά με την φύλαξη σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Pemetrexed Accord ενδέχεται να σας προκαλέσει αίσθημα κόπωσης. Να προσέχετε ιδιαίτερα στην οδήγηση ή στο χειρισμό μηχανημάτων.

### **Το Pemetrexed Accord περιέχει νάτριο**

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για αυτό το φάρμακο περιέχει 304 mg νατρίου (βρίσκεται στο επιτραπέζιο αλάτι). Αυτό ισοδυναμεί με 15,2% της μέγιστης συνιστώμενης πρόσληψης νατρίου για τους ενήλικους.

Απευθυνθείτε στον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας εάν χρειάζεστε Pemetrexed Accord σε καθημερινή βάση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ειδικά εάν σας έχει συσταθεί να ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη αλατιού.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Accord είναι 500 milligrams για κάθε τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος. Το ύψος και το βάρος σας χρησιμεύουν για υπολογισμό της επιφάνειας του σώματος σας. Ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει την επιφάνεια του σώματος σας για να υπολογίσει την κατάλληλη δόση για εσάς. Η δόση αυτή μπορεί να τροποποιηθεί, ή η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει ανάλογα με τα αποτελέσματα των γενικών εξετάσεων αίματος και τη γενική σας κατάσταση.

Θα λαμβάνετε το Pemetrexed Accord πάντα με έγχυση μέσα σε κάποια φλέβα σας. Η έγχυση διαρκεί περίπου 10 λεπτά.

Όταν το Pemetrexed Accord χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη:

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός του νοσοκομείου θα υπολογίσει τη δόση που χρειάζεστε, με βάση το ύψος και το βάρος σας. Η σισπλατίνη χορηγείται επίσης με έγχυση μέσα σε κάποια φλέβα σας και η χορήγηση γίνεται περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Pemetrexed Accord. Η έγχυση της σισπλατίνης διαρκεί περίπου 2 ώρες.

Θα πρέπει να λαμβάνετε την αγωγή σας μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

**Πρόσθετα φάρμακα:**

Κορτικοστεροειδή: ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει δισκία στεροειδών (ισοδύναμο με 4 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές την ημέρα), τα οποία πρέπει να λαμβάνετε την προηγούμενη, την ίδια και την επομένη ημέρα από τη θεραπεία με Pemetrexed Accord. Η χορήγηση αυτού του φαρμάκου αποσκοπεί στη μείωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των δερματικών αντιδράσεων που μπορεί να παρουσιάσετε κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας σας.

Συμπληρώματα βιταμινών: ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει από του στόματος φυλλικό οξύ (βιταμίνη) ή κάποιο πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει και φυλλικό οξύ (350 έως 1000 μικρογραμμάρια), τα οποία πρέπει να λαμβάνετε μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Accord. Θα πρέπει να πάρετε τουλάχιστον 5 δόσεις φυλλικού οξέος, κατά τις επτά

προηγούμενες ημέρες από την πρώτη δόση του Pemetrexed Accord. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φυλλικό οξύ για 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Pemetrexed Accord. Θα σας χορηγηθεί επίσης μία ένεση βιταμίνης B<sub>12</sub> (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από τη χορήγηση του Pemetrexed Accord και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες περίπου (διάστημα που αντιστοιχεί σε 3 κύκλους θεραπείας με Pemetrexed Accord). Η βιταμίνη B<sub>12</sub> και το φυλλικό οξύ χορηγούνται με σκοπό να μειωθούν οι ενδεχόμενες τοξικές επιδράσεις της αντικαρκινικής θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Πυρετό ή λοίμωξη (συχνά ή πολύ συχνά αντιστοιχώς): αν έχετε πυρετό 38°C και άνω, εφίδρωση ή άλλα σημεία λοίμωξης (καθότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας μπορεί να είναι μικρότερος, το οποίο είναι πολύ συχνό). Η λοίμωξη (σήψη) μπορεί να είναι σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.
- Εάν αρχίσετε να αισθάνεστε πόνο στο στήθος (συχνά) ή να έχετε ταχυκαρδία (όχι συχνά).
- Εάν έχετε πόνο, ερύθημα, οίδημα ή έλκη στο στόμα σας (πολύ συχνό).
- Αλλεργική αντίδραση: εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα (πολύ συχνό)/αίσθημα καύσου ή νυγμού (συχνό), ή πυρετό (συχνό). Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε σοβαρό εξάνθημα ή κνησμό ή φλύκταινες (σύνδρομο Steven-Johnson ή Τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Εάν εμφανίσετε κόπωση, τάση λιποθυμίας, αν λαχανιάζετε εύκολα ή έχετε ωχρή όψη (διότι μπορεί να έχετε χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη από τη φυσιολογική, το οποίο είναι πολύ συχνό).
- Εάν παρουσιάσετε αιμορραγία στα ούλα, τη μύτη ή το στόμα, ή οποιαδήποτε αιμορραγία που δεν σταματά, ούρα με κόκκινη ή ροζ χροιά, μη-αναμενόμενους μώλωπες (διότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό, το οποίο είναι συχνό).
- Εάν εμφανίσετε ξαφνική δύσπνοια, έντονο πόνο στο στήθος ή βήχα με αιμόφυρτα πτύελα (όχι συχνά) (μπορεί να είναι ένδειξη θρόμβου αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του Pemetrexed Accord μπορεί να περιλαμβάνουν:

*Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)*

Λοίμωξη

Φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος)

Χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρων)

Χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων

Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Πόνος, ερυθρότητα, πρήξιμο ή πληγές στο στόμα σας

Απώλεια της όρεξης

Έμετος

Διάρροια

Ναυτία

Δερματικό εξάνθημα

Απολέπιση του δέρματος

Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος που καταδεικνύουν μειωμένη λειτουργία των νεφρών

Κόπωση (κούραση)

*Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)*

Λοίμωξη του αίματος

Πυρετός με χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρων)

Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων  
Αλλεργική αντίδραση  
Απώλεια σωματικών υγρών  
Αλλαγή στη γεύση  
Βλάβη κινητικών νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία και ατροφία (απίσχυανση)  
κυρίως στα άνω και στα κάτω άκρα  
Βλάβη αισθητικών νεύρων που μπορεί να προκαλέσει απώλεια της αισθητικότητας, καυστικό πόνο  
και αστάθεια στο βάδισμα  
Ζάλη  
Φλεγμονή ή οίδημα του επιπεφυκότα (η μεμβράνη που επενδύει τα βλέφαρα και καλύπτει το λευκό  
του ματιού)  
Ξηροφθαλμία  
Υγρά μάτια  
Ξηρότητα του επιπεφυκότα (η μεμβράνη που επενδύει τα βλέφαρα και καλύπτει το λευκό του ματιού)  
και του κερατοειδούς (το διάφανο κάλυμμα μπροστά από την ίριδα και την κόρη)  
Οίδημα (πρήξιμο) των βλεφάρων  
Οφθαλμική διαταραχή με ξηρότητα, σκίσιμο, ερεθισμό και/ή πόνο  
Καρδιακή προσβολή (Κατάσταση που επηρεάζει την ικανότητα του καρδιακού μυός να λειτουργεί  
σαν αντλία)  
Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός  
Δυσπνεία  
Δυσκοιλιότητα  
Κοιλιακό άλγος  
Ήπαρ: αύξηση των χημικών ουσιών στο αίμα που παράγονται από το ήπαρ  
Αυξημένος χρωματισμός του δέρματος  
Φαγούρα στο δέρμα  
Εξάνθημα στο σώμα όπου το κάθε σημάδι μοιάζει με το μάτι ενός ταύρου  
Απώλεια τριχών  
Κνίδωση  
Διακοπή της νεφρικής λειτουργίας  
Μειωμένη λειτουργία των νεφρών  
Πυρετός  
Άλγος (πόνος)  
Περίσσεια υγρών στο σώμα, που προκαλούν πρήξιμο (οίδημα)  
Πόνος στο στήθος  
Φλεγμονή και εξέλκωση των βλεννογόνων υμένων που επενδύουν το πεπτικό σύστημα

*Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)*  
Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων  
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  
Τύπος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όταν μια αρτηρία του εγκεφάλου είναι φραγμένη  
Αιμορραγία μέσα στο κρανίο  
Στηθάγχη (Θωρακικό άλγος που προκαλείται από μειωμένη ροή αίματος στην καρδιά)  
Καρδιακό επεισόδιο  
Στένωση ή αποκλεισμός των στεφανιαίων αρτηριών  
Αυξημένος καρδιακός ρυθμός  
Ανεπαρκής κατανομή αίματος στα άκρα  
Αποκλεισμός μιας εκ των πνευμονικών αρτηριών στους πνεύμονές σας  
Φλεγμονή και ουλή του εσωτερικού των πνευμόνων με αναπνευστικά προβλήματα  
Αποβολή έντονου κόκκινου αίματος από τον πρωκτό  
Αιμορραγία στον γαστρεντερικό σωλήνα  
Ρήξη του εντέρου  
Φλεγμονή του εσωτερικού στρώματος του οισοφάγου  
Φλεγμονή του εσωτερικού του παχέος εντέρου, που μπορεί να συνοδεύεται από αιμορραγία από το  
έντερο ή το ορθό (εμφανίζεται στον συνδυασμό με σισπλατίνη)  
Φλεγμονή, οίδημα, ερύθημα, και διάβρωση της βλεννογόνου επιφάνειας του οισοφάγου που  
προκαλείται από ακτινοθεραπεία

Φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλείται από ακτινοθεραπεία

*Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)*

Καταστροφή των ερυθροκυττάρων

Αναφυλακτικό σοκ (σοβαρή αλλεργική αντίδραση)

Φλεγμονώδης κατάσταση του ήπατος

Ερυθρότητα του δέρματος

Δερματικό εξάνθημα που εμφανίζεται σε περιοχή που έχει προηγουμένως εκτεθεί σε ακτινοβολία

*Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)*

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών

Σύνδρομο Stevens-Johnson (ένας τύπος πολύ σοβαρής αντίδρασης του δέρματος και των βλεννογόνων υμένων που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή)

Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (ένας τύπος σοβαρής δερματικής αντίδρασης που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή)

Αυτοάνοση διαταραχή όπου καταλήγει σε δερματικό εξάνθημα και φλύκταινες στα κάτω άκρα, στα άνω άκρα και την κοιλιά

Φλεγμονή του δέρματος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πομφολύγων γεμάτων με υγρό

Ευθραυστότητα του δέρματος, φλύκταινες και διαβρώσεις και δερματικές ουλές

Ερυθρότητα, άλγος και πρήξιμο κυρίως στα κάτω άκρα

Φλεγμονή του δέρματος και του υποδόριου λίπους (ψευδοκυτταρίτιδα)

Φλεγμονή του δέρματος (δερματίτιδα)

Δέρμα που τείνει να φλεγμαίνει, να παρουσιάζει κνησμό, ερυθρότητα, ρωγμές και τραχύτητα

Σημεία με έντονη φαγούρα

*Μη γνωστές: η συχνότητα τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα*

Εμφάνιση διαβήτη κυρίως λόγω της παθολογίας των νεφρών

Διαταραχή των νεφρών που συνεπάγεται τον θάνατο των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων που σχηματίζουν τα νεφρικά σωληνάκια.

Μπορεί να εμφανίσετε κάποια από τα συμπτώματα και/ή τις καταστάσεις αυτές. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, όταν αρχίσετε να παρουσιάζετε κάποια τέτοια παρενέργεια.

Εάν ανησυχείτε για κάποια /-ες παρενέργεια/-ες, συζητήστε με το γιατρό σας.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Pemetrexed Accord**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ένδειξη EXP.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Διάλυμα προς έγχυση: Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις αναφερόμενες οδηγίες, έχει δείχθει χημική και φυσική σταθερότητα των διαλυμάτων πεμετρεξίδης, μετά την αραίωση για 72 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.



Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία αλλοίωσης.

Το φάρμακο αυτό προορίζεται μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Pemetrexed Accord**

Η δραστική ουσία είναι η πεμετρεξίδη. Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 25 mg πεμετρεξίδης.

Ένα φιαλίδιο 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 100 mg πεμετρεξίδης

Ένα φιαλίδιο 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 500 mg πεμετρεξίδης

Ένα φιαλίδιο 34 ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 850 mg πεμετρεξίδης

Ένα φιαλίδιο 40 ml πυκνού διαλύματος περιέχει πεμετρεξίδη δινατριούχο ημιπενταϋδρική που ισοδυναμεί με 1000 mg πεμετρεξίδης

Τα άλλα συστατικά είναι το κιτρικό οξύ, η L-μεθειονίνη, η μονοθειογλυκερόλη, το υδροξείδιο του νατρίου, το υδροχλωρικό οξύ, συμπυκνωμένο και το ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε παράγραφο 2 «Το Pemetrexed Accord περιέχει νάτριο»).

### **Εμφάνιση του Pemetrexed Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Pemetrexed Accord είναι πυκνό διάλυμα για τη παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και παρέχεται μέσα σε ένα γυάλινο φιαλίδιο. Είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινου χρώματος διάλυμα.

Κάθε κουτί Pemetrexed Accord περιέχει ένα φιαλίδιο που περιέχει 4 ml, 20 ml, 34 ml ή 40 ml πυκνού διαλύματος.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

### **Παρασκευαστής**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

### **LABORATORI FUNDACIÓ DAU**

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL  
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica Pharmaceutical S.A.  
Tel: +30 210 7488 821

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας:**

**Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.**

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της αραίωσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Accord. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα πλεόνασμα της πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.
3. Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης, πρέπει να αραιωθεί με 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος, χωρίς συντηρητικό, και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
4. Τα διαλύματα προς έγχυση της πεμετρεξίδης που προετοιμάζονται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες είναι συμβατά με τις συσκευές έγχυσης και τους σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη. Η πεμετρεξίδη έχει φυσική ασυμβατότητα με τους διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer και του ενέσιμου διαλύματος Ringer.
5. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά, για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και χρωματικών αλλοιώσεων, πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν τέτοια ευρήματα, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.
6. Τα διαλύματα της πεμετρεξίδης είναι μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**Φύλαξη**

Η χημική και φυσική σταθερότητα για τη χρήση των διαλυμάτων πεμετρεξίδης προς έγχυση, έχει δειχθεί ότι διαρκεί για 72 ώρες σε θερμοκρασία 20°C έως 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασίες 2°C έως 8°C, εκτός και αν η αραίωση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένα άσηπτες συνθήκες.

**Προφυλάξεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση**

Όπως συμβαίνει και με άλλους δυνητικά τοξικούς αντικαρκινικούς παράγοντες, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων για έγχυση της πεμετρεξίδης. Συνιστάται η χρήση γαντιών. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με το δέρμα, να πλύνετε αμέσως την περιοχή του δέρματος με άφθονο σαπούνι και νερό. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες ξεπλύνετε αμέσως με νερό. Η πεμετρεξίδη είναι ένα προϊόν που δεν προκαλεί σοβαρό ερεθισμό στους γύρω ιστούς, σε περίπτωση εξαγγελίωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγελίωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγελίωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγελίωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Pemetrexed Accord 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
**Pemetrexed Accord 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
**Pemetrexed Accord 1000 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**

πεμετρεξίδιο

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Pemetrexed Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pemetrexed Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Pemetrexed Accord και ποια είναι η χρήση του**

Το Pemetrexed Accord είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου.

Το Pemetrexed Accord χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, για τη θεραπεία του κακοήθους μεσοθηλώματος υπεζωκότα, μια μορφή καρκίνου που επηρεάζει το επιθήλιο του πνεύμονα, σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Το Pemetrexed Accord χορηγείται επίσης σε συνδυασμό με σισπλατίνη, για την αρχική θεραπεία ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο.

Το Pemetrexed Accord μπορεί να σας συνταγογραφηθεί εάν έχετε καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο, εάν η νόσος έχει ανταποκριθεί ή εάν παραμένει σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητη μετά την αρχική χημειοθεραπεία.

Το Pemetrexed Accord είναι επίσης θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο των οποίων η νόσος έχει προοδεύσει μετά από προηγούμενη αρχική χημειοθεραπεία.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord**

**Μην χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord**

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην πεμετρεξίδιο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του Pemetrexed Accord (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν θηλάζετε θα πρέπει να διακόψετε τη γαλουχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Pemetrexed Accord

- εάν σας έχει χορηγηθεί πρόσφατα ή πρόκειται να σας χορηγηθεί εμβόλιο για τον κίτρινο πυρετό.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, στον νοσοκομειακό φαρμακοποιό σας ή στον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το Remetrexed Accord.

Εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν προβλήματα με τους νεφρούς σας, συζητήστε με το γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου, διότι ενδέχεται να μην μπορείτε να πάρετε Remetrexed Accord. Πριν από κάθε έγχυση θα λαμβάνονται δείγματα του αίματος σας, προκειμένου να ελεγχθεί ότι έχετε επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία και ότι έχετε αρκετά αιμοσφαίρια, ώστε να πάρετε Remetrexed Accord. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση ή να αναβάλει τη θεραπεία σας, ανάλογα με τη γενική σας κατάσταση και εάν οι τιμές των αιμοσφαιρίων σας είναι υπερβολικά χαμηλές. Εάν συγχρόνως λαμβάνετε σισπλατίνη, ο γιατρός σας θα φροντίσει να έχετε προηγουμένως ενυδατωθεί επαρκώς και να έχετε λάβει την κατάλληλη θεραπεία πριν και μετά τη σισπλατίνη, ώστε να προληφθεί ο έμετος.

Εάν έχετε υποβληθεί ή σκοπεύετε να υποβληθείτε σε ακτινοθεραπεία, ενημερώστε το γιατρό σας, καθώς μπορεί να υπάρχει πρόωρη ή καθυστερημένη αντίδραση ακτινοβολίας με το Remetrexed Accord.

Εάν έχετε πρόσφατα εμβολιασθεί, ενημερώστε το γιατρό σας, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε συνδυασμό με το Remetrexed Accord.

Εάν έχετε καρδιακή νόσο ή ιστορικό καρδιακής νόσου, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν υπάρχει συλλογή υγρού γύρω από τον πνεύμονα σας, ο γιατρός σας ίσως κρίνει απαραίτητο να παροχετεύσει (αφαιρέσει) το υγρό αυτό, πριν σας χορηγήσει το Remetrexed Accord.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους, καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Remetrexed Accord**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικό) ή αντιφλεγμονώδες φάρμακο, όπως τα φάρμακα που ονομάζονται “ μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)” , συμπεριλαμβανομένων και των φαρμάκων που αγοράζετε χωρίς συνταγή γιατρού (όπως η ιβουπροφαίνη). Διατίθενται στην αγορά διάφορα προϊόντα ΜΣΑΦ με διαφορετική χρονική διάρκεια δράσης. Με βάση την προγραμματισμένη ημερομηνία που πρόκειται να λάβετε την έγχυση του Remetrexed Accord και/ή την κατάσταση της νεφρικής σας λειτουργίας, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει τα φάρμακα που μπορείτε να λάβετε, καθώς και πότε μπορείτε να τα λάβετε. Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας, να σας επιβεβαιώσουν, εάν κάποιο από τα φάρμακα σας ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου, εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή.

### **Κύηση**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η χρήση του Remetrexed Accord πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους ενδεχόμενους κινδύνους από τη λήψη του Remetrexed Accord κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Remetrexed Accord και για 6 μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

### **Θηλασμός**

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε το γιατρό σας.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Accord.

### **Γονιμότητα**

Οι άνδρες συμβουλεύονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία με Pemetrexed Accord και κατά συνέπεια θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Accord και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Εάν επιθυμείτε να τεκνοποιήσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε χρονικό διάστημα 3 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Το Pemetrexed Accord μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα τεκνοποίησής σας. Συζητήστε με το γιατρό σας για να αναζητήσετε συμβουλές σχετικά με την φύλαξη σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Pemetrexed Accord ενδέχεται να σας προκαλέσει αίσθημα κόπωσης. Να προσέχετε ιδιαίτερα στην οδήγηση ή στο χειρισμό μηχανημάτων.

### **Το Pemetrexed Accord περιέχει νάτριο**

Το Pemetrexed Accord 100 mg περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «χωρίς νάτριο».

Το Pemetrexed Accord 500 mg περιέχει 54 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με 2,7% της μέγιστης συνιστώμενης πρόσληψης νατρίου για τους ενήλικους.

Το Pemetrexed Accord 1000 mg 108 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με 5,4% της μέγιστης συνιστώμενης πρόσληψης νατρίου για τους ενήλικους.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Accord**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Accord είναι 500 milligrams για κάθε τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος. Το ύψος και το βάρος σας χρησιμεύουν για υπολογισμό της επιφάνειας του σώματος σας. Ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει την επιφάνεια του σώματος σας για να υπολογίσει την κατάλληλη δόση για εσάς. Η δόση αυτή μπορεί να τροποποιηθεί, ή η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει ανάλογα με τα αποτελέσματα των γενικών εξετάσεων αίματος και τη γενική σας κατάσταση. Ο φαρμακοποιός του νοσοκομείου, ο/η νοσηλεύτης/-τρια ή ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσουν την ανάμιξη της κόνεως του Pemetrexed Accord με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), πριν σας χορηγηθεί το διάλυμα.

Θα λαμβάνετε το Pemetrexed Accord πάντα με έγχυση μέσα σε κάποια φλέβα σας. Η έγχυση διαρκεί περίπου 10 λεπτά.

Όταν το Pemetrexed Accord χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη:

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός του νοσοκομείου θα υπολογίσει τη δόση που χρειάζεστε, με βάση το ύψος και το βάρος σας. Η σισπλατίνη χορηγείται επίσης με έγχυση μέσα σε κάποια φλέβα σας και η χορήγηση γίνεται περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Pemetrexed Accord. Η έγχυση της σισπλατίνης διαρκεί περίπου 2 ώρες.

Θα πρέπει να λαμβάνετε την αγωγή σας μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Πρόσθετα φάρμακα:

Κορτικοστεροειδή: ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει δισκία στεροειδών (ισοδύναμο με 4 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές την ημέρα), τα οποία πρέπει να λαμβάνετε την προηγούμενη, την ίδια και την επομένη ημέρα από τη θεραπεία με Pemetrexed Accord. Η χορήγηση αυτού του φαρμάκου

αποσκοπεί στη μείωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των δερματικών αντιδράσεων που μπορεί να παρουσιάσετε κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας σας.

Συμπληρώματα βιταμινών: ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει από του στόματος φυλλικό οξύ (βιταμίνη) ή κάποιο πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει και φυλλικό οξύ (350 έως 1000 μικρογραμμάρια), τα οποία πρέπει να λαμβάνετε μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Remetrexed Accord. Θα πρέπει να πάρετε τουλάχιστον 5 δόσεις φυλλικού οξέος, κατά τις επτά προηγούμενες ημέρες από την πρώτη δόση του Remetrexed Accord. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φυλλικό οξύ για 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Remetrexed Accord. Θα σας χορηγηθεί επίσης μία ένεση βιταμίνης B<sub>12</sub> (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από τη χορήγηση του Remetrexed Accord και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες περίπου (διάστημα που αντιστοιχεί σε 3 κύκλους θεραπείας με Remetrexed Accord). Η βιταμίνη B<sub>12</sub> και το φυλλικό οξύ χορηγούνται με σκοπό να μειωθούν οι ενδεχόμενες τοξικές επιδράσεις της αντικαρκινικής θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Πυρετό ή λοίμωξη (συχνά ή πολύ συχνά αντιστοίχως): αν έχετε πυρετό 38°C και άνω, εφίδρωση ή άλλα σημεία λοίμωξης (καθότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας μπορεί να είναι μικρότερος, το οποίο είναι πολύ συχνό). Η λοίμωξη (σήψη) μπορεί να είναι σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.
- Εάν αρχίσετε να αισθάνεστε πόνο στο στήθος (συχνά) ή να έχετε ταχυκαρδία (όχι συχνό).
- Εάν έχετε πόνο, ερύθημα, οίδημα ή έλκη στο στόμα σας (πολύ συχνό).
- Αλλεργική αντίδραση: εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα (πολύ συχνό)/αίσθημα καύσου ή νυγμού (συχνό), ή πυρετό (συχνό). Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε σοβαρό εξάνθημα ή κνησμό ή φλύκταινες (σύνδρομο Steven-Johnson ή Τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Εάν εμφανίσετε κόπωση, τάση λιποθυμίας, αν λαχανιάζετε εύκολα ή έχετε ωχρή όψη (διότι μπορεί να έχετε χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη από τη φυσιολογική, το οποίο είναι πολύ συχνό).
- Εάν παρουσιάσετε αιμορραγία στα ούλα, τη μύτη ή το στόμα, ή οποιαδήποτε αιμορραγία που δεν σταματά, ούρα με κόκκινη ή ροζ χροιά, μη-αναμενόμενους μώλωπες (διότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό, το οποίο είναι συχνό).
- Εάν εμφανίσετε ξαφνική δύσπνοια, έντονο πόνο στο στήθος ή βήχα με αιμόφυρτα πτύελα (όχι συχνά) (μπορεί να είναι ένδειξη θρόμβου αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του Remetrexed Accord μπορεί να περιλαμβάνουν:

*Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)*

Λοίμωξη

Φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος)

Χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρων)

Χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων

Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Πόνος, ερυθρότητα, πρήξιμο ή πληγές στο στόμα σας

Απώλεια της όρεξης

Έμετος

Διάρροια

Ναυτία

Δερματικό εξάνθημα

Απολέπιση του δέρματος  
Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος που καταδεικνύουν μειωμένη λειτουργία των νεφρών  
Κόπωση (κούραση)

*Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)*

Λοίμωξη του αίματος  
Πυρετός με χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρων)  
Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων  
Αλλεργική αντίδραση  
Απώλεια σωματικών υγρών  
Αλλαγή στη γεύση  
Βλάβη κινητικών νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία και ατροφία (απίσχνανση)  
κυρίως στα άνω και στα κάτω άκρα  
Βλάβη αισθητικών νεύρων που μπορεί να προκαλέσει απώλεια της αισθητικότητας, καυστικό πόνο και αστάθεια στο βάδισμα  
Ζάλη  
Φλεγμονή ή οίδημα του επιπεφυκότα (η μεμβράνη που επενδύει τα βλέφαρα και καλύπτει το λευκό του ματιού)  
Ξηροφθαλμία  
Υγρά μάτια  
Ξηρότητα του επιπεφυκότα (η μεμβράνη που επενδύει τα βλέφαρα και καλύπτει το λευκό του ματιού) και του κερατοειδούς (το διάφανο κάλυμμα μπροστά από την ίριδα και την κόρη)  
Οίδημα (πρήξιμο) των βλεφάρων  
Οφθαλμική διαταραχή με ξηρότητα, σκίσιμο, ερεθισμό και/ή πόνο  
Καρδιακή προσβολή (Κατάσταση που επηρεάζει την ικανότητα του καρδιακού μυός να λειτουργεί σαν αντλία)  
Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός  
Δυσπεψία  
Δυσκοιλιότητα  
Κοιλιακό άλγος  
Ήπαρ: αύξηση των χημικών ουσιών στο αίμα που παράγονται από το ήπαρ  
Αυξημένος χρωματισμός του δέρματος  
Φαγούρα στο δέρμα  
Εξάνθημα στο σώμα όπου το κάθε σημάδι μοιάζει με το μάτι ενός ταύρου  
Απώλεια τριχών  
Κνίδωση  
Διακοπή της νεφρικής λειτουργίας  
Μειωμένη λειτουργία των νεφρών  
Πυρετός  
Άλγος (πόνος)  
Περίσσεια υγρών στο σώμα, που προκαλούν πρήξιμο (οίδημα)  
Πόνος στο στήθος  
Φλεγμονή και εξέλκωση των βλεννογόνων υμένων που επενδύουν το πεπτικό σύστημα

*Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)*

Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων  
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  
Τύπος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όταν μια αρτηρία του εγκεφάλου είναι φραγμένη  
Αιμορραγία μέσα στο κρανίο  
Στηθάγχη (Θωρακικό άλγος που προκαλείται από μειωμένη ροή αίματος στην καρδιά)  
Καρδιακό επεισόδιο  
Στένωση ή αποκλεισμός των στεφανιαίων αρτηριών  
Αυξημένος καρδιακός ρυθμός  
Ανεπαρκής κατανομή αίματος στα άκρα  
Αποκλεισμός μιας εκ των πνευμονικών αρτηριών στους πνεύμονές σας  
Φλεγμονή και ουλή του εσωτερικού των πνευμόνων με αναπνευστικά προβλήματα  
Αποβολή έντονου κόκκινου αίματος από τον πρωκτό



Αιμορραγία στον γαστρεντερικό σωλήνα

Ρήξη του εντέρου

Φλεγμονή του εσωτερικού στρώματος του οισοφάγου

Φλεγμονή του εσωτερικού του παχέος εντέρου, που μπορεί να συνοδεύεται από αιμορραγία από το έντερο ή το ορθό (εμφανίζεται στον συνδυασμό με σισπλατίνη)

Φλεγμονή, οίδημα, ερύθημα, και διάβρωση της βλεννογόνου επιφάνειας του οισοφάγου που προκαλείται από ακτινοθεραπεία

Φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλείται από ακτινοθεραπεία

*Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)*

Καταστροφή των ερυθροκυττάρων

Αναφυλακτικό σοκ (σοβαρή αλλεργική αντίδραση)

Φλεγμονώδης κατάσταση του ήπατος

Ερυθρότητα του δέρματος

Δερματικό εξάνθημα που εμφανίζεται σε περιοχή που έχει προηγουμένως εκτεθεί σε ακτινοβολία

*Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)*

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών

Σύνδρομο Stevens-Johnson (ένας τύπος πολύ σοβαρής αντίδρασης του δέρματος και των βλεννογόνων υμένων που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή)

Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (ένας τύπος σοβαρής δερματικής αντίδρασης που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή)

Αυτοάνοση διαταραχή όπου καταλήγει σε δερματικό εξάνθημα και φλύκταινες στα κάτω άκρα, στα άνω άκρα και την κοιλιά

Φλεγμονή του δέρματος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πομφολύγων γεμάτων με υγρό

Ευθραυστότητα του δέρματος, φλύκταινες και διαβρώσεις και δερματικές ουλές

Ερυθρότητα, άλγος και πρήξιμο κυρίως στα κάτω άκρα

Φλεγμονή του δέρματος και του υποδόριου λίπους (ψευδοκυτταρίτιδα)

Φλεγμονή του δέρματος (δερματίτιδα)

Δέρμα που τείνει να φλεγμαίνει, να παρουσιάζει κνησμό, ερυθρότητα, ρωγμές και τραχύτητα

Σημεία με έντονη φαγούρα

*Μη γνωστές: η συχνότητα τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα*

Εμφάνιση διαβήτη κυρίως λόγω της παθολογίας των νεφρών

Διαταραχή των νεφρών που συνεπάγεται τον θάνατο των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων που σχηματίζουν τα νεφρικά σωληνάκια.

Ενδέχεται να εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα και/ή τις καταστάσεις αυτές. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, όταν αρχίσετε να παρουσιάζετε κάποια τέτοια παρενέργεια.

Εάν ανησυχείτε για κάποια /-ες παρενέργεια/-ες, συζητήστε με το γιατρό σας.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Pemetrexed Accord**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

Διάλυμα μετά την ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση: Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις αναφερόμενες οδηγίες, έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα των διαλυμάτων πεμετρεξίδης, μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραίωση για 24 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία αλλοίωσης.

Το φάρμακο αυτό προορίζεται μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Pemetrexed Accord**

Η δραστική ουσία είναι η πεμετρεξίδη.

Pemetrexed Accord 100 mg: Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 100 χιλιοστόγραμμα πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική).

Pemetrexed Accord 500 mg: Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 500 χιλιοστόγραμμα πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική).

Pemetrexed Accord 1000 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1000 χιλιοστόγραμμα πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική).

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδης. Απαιτείται περαιτέρω αραίωση, πριν από τη χορήγηση, από το γιατρό ή το νοσηλευτή(-τρια) του νοσοκομείου. Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη, το υδροχλωρικό οξύ και το υδροξείδιο του νατρίου (βλέπε παράγραφο 2 «Το Pemetrexed Accord περιέχει νάτριο»).

### **Εμφάνιση του Pemetrexed Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Pemetrexed Accord είναι κόνις για πυκνό διάλυμα για τη παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και παρέχεται μέσα σε ένα γυάλινο φιαλίδιο. Είναι λυοφιλοποιημένη κόνις λευκού έως υποκίτρινου ή πρασινωπού-κίτρινου χρώματος.

Κάθε κουτί Pemetrexed Accord περιέχει ένα φιαλίδιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

### **Παραγωγός**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL  
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

<-----

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:**

**Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.**

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραιώσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Accord. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα πλεόνασμα της πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.

3. Pemetrexed Accord 100 mg:

Κάθε φιαλίδιο 100 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 4.2 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που να περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.

Pemetrexed Accord 500 mg:

Κάθε φιαλίδιο 500 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 20 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που να περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.

Pemetrexed Accord 1000 mg:

Κάθε φιαλίδιο 1000 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 40 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που να περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.

Ανακινείστε απαλά κάθε φιαλίδιο μέχρι η περιεχόμενη κόνις να διαλυθεί πλήρως. Το διάλυμα μετά την ανασύσταση είναι διανυγές, με εμφάνιση χρώματος από άχρωμο έως κίτρινο ή κίτρινο-πράσινο χρώμα, χωρίς να επηρεάζεται ανεπιθύμητα η ποιότητα του προϊόντος. Το pH του διαλύματος μετά την ανασύσταση είναι μεταξύ 6.6 και 7.8. **Απαιτείται περαιτέρω αραιώση.**

4. Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης μετά την ανασύσταση, πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος, χωρίς συντηρητικό, και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
5. Τα διαλύματα προς έγχυση της πεμετρεξίδης που προετοιμάζονται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες είναι συμβατά με τις συσκευές έγχυσης και τους σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη. Η πεμετρεξίδη έχει φυσική ασυμβατότητα με τους διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γαλακτικού διαλύματος Ringer και του ενέσιμου διαλύματος Ringer.
6. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά, για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και χρωματικών αλλοιώσεων, πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν τέτοια ευρήματα, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.
7. Τα διαλύματα της πεμετρεξίδης είναι μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**Φύλαξη**

Η χημική και φυσική σταθερότητα για τη χρήση των διαλυμάτων πεμετρεξίδης προς έγχυση μετά την ανασύστασή τους, έχει δειχθεί ότι διαρκεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν

ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασίες 2°C έως 8°C, εκτός και αν η ανασύσταση/αραίωση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένα άσηπτες συνθήκες.

### **Προφυλάξεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση**

Όπως συμβαίνει και με άλλους δυναμικά τοξικούς αντικαρκινικούς παράγοντες, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων για έγχυση της πεμετρεξίδης. Συνιστάται η χρήση γαντιών. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με το δέρμα, να πλύνετε αμέσως την περιοχή του δέρματος με άφθονο σαπούνι και νερό. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες ξεπλύνετε αμέσως με νερό. Η πεμετρεξίδη είναι ένα προϊόν που δεν προκαλεί σοβαρό ερεθισμό στους γύρω ιστούς, σε περίπτωση εξαγγελίωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγελίωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγελίωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγελίωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.