

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

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 συμπαγής κόνις χρώματος λευκού έως υπόλευκου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χορήγηση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Δοσολογία

Το Pemetrexed Fresenius Kabi σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη

Η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi είναι 500 mg/m^2 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^2 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 αντιεμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλέπε παράγραφο 6.2 και την

Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες δοσολογίας).

Το Pemetrexed Fresenius Kabi ως μονοθεραπεία

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi είναι 500 mg/m² 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 B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και κατόπιν μία φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B₁₂ μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με την 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 ≥ 1.500 κύτταρα/mm³ και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 100.000 κύτταρα/mm³.

Η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να είναι ≥ 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 ≤ 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 Pemetrexed Fresenius Kabi σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Πίνακας 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για την πεμετρεξίδη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Αιματολογικές τοξικότητες	
Ναδίρ ANC $< 500/\text{mm}^3$ και ναδίρ αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75 % της προηγούμενης δόσης (για την πεμετρεξίδη και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων $< 50.000/\text{mm}^3$, ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	75 % της προηγούμενης δόσης (για την πεμετρεξίδη και για τη σισπλατίνη)

Ναδύρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ με αιμορραγία ^α , ανεξάρτητα από το ναδύρ ANC	50 % της προηγούμενης δόσης (για την πεμετρεξίδη και για τη σισπλατίνη)
--	---

^α 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 Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Πίνακας 2 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το Pemetrexed Fresenius Kabi (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Μη Αιματολογικές τοξικότητες^{α, β}		
	Δόση πεμετρεξίδης (mg/m²)	Δόση σισπλατίνης (mg/m²)
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

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

^β Εκτός της νευροτοξικότητας

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

Πίνακας 3 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για την πεμετρεξίδη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Νευροτοξικότητα		
Βαθμός κατά CTC^α	Δόση πεμετρεξίδης (mg/m²)	Δόση σισπλατίνης (mg/m²)
0 – 1	100 % της προηγούμενης δόσης	100 % της προηγούμενης δόσης
2	100 % της προηγούμενης δόσης	50 % της προηγούμενης δόσης

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

Η θεραπεία με Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά στο 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 καθαράς ορού)

Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται, κυρίως αμετάβλητη, μέσω νεφρικής απέκκρισης. Στις κλινικές μελέτες, σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη ≥ 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 καθαρή κρεατινίνη μικρότερη από 45 ml/min, επομένως δεν συνιστάται η χρήση του Pemetrexed Fresenius Kabi 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

Το Pemetrexed Fresenius Kabi είναι για ενδοφλέβια χρήση. Το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi και για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του Pemetrexed Fresenius Kabi 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 δόσοπεριοριστική 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 ≥ 1.500 κύτταρα/mm³ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≥ 100.000 κύτταρα/mm³. 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

B₁₂. Επομένως, όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να καθοδηγούνται για τη λήψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂, 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 το ακετυλοσαλικυλικό 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. υπερνατριαιμία).

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 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 σε αναπαραγωγική ηλικία 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.

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 φαρμάκων (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 πεμετρεξίδης με αναστολείς OAT3 (μεταφορά οργανικών ανιόντων 3) (π.χ. προβενεσίδη, πενικιλίνη, αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs)), έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με την πεμετρεξίδη.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 80 ml/min), η λήψη μεγάλων δόσεων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (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 ≥ 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 ροφεκοζίμη, 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 μικροσώματα έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική αναστολή της μεταβολικής κάθαρσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται 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 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 χημειοθεραπείας, καθώς και έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της πεμετρεξίδης σε εγκύους, αλλά η πεμετρεξίδη, όπως και άλλα φάρμακα αντιμεταβολίτες, 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). Το Pemetrexed Fresenius Kabi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, 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 ανθρώπινο γάλα και δεν μπορούν να αποκλεισθούν 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

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις 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: ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες: ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες: ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για κάθε κατηγοριοποίηση συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 4. Συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των βαθμών ανεξάρτητα από την αιτιότητα προερχόμενες από τις βασικές εγκριτικές μελέτες: JMEI (πεμετρεξίδη έναντι ντοσεταξέλης), JMBD (πεμετρεξίδη και σισπλατίνη έναντι γεμισταβίνης και σισπλατίνης, JMCH (πεμετρεξίδη και σισπλατίνη έναντι σισπλατίνης), 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 γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ^a Φαρυγγίτιδα	Σηψαιμία ^b			Δερμο- υποδερματί- τιδα	
Διαταραχές του αίματος 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		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχές της γεύσης Περιφερική κινητική νευροπάθεια Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη	Αγγειακό εγκεφαλικό συμβάν Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Ενδοκρανιακή αιμορραγία			
Διαταραχές του οφθαλμού		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 ^γ			
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου			Πνευμονική εμβολή Διάμεση πνευμονίτιδα ^{βδ}			
Γαστρεντερικές διαταραχές	Στοματίτιδα Ανορεξία Έμετος Διάρροια Ναυτία	Δυσπεψία Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος	Αιμορραγία του ορθού Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Διάτρηση του εντέρου Οισοφαγίτιδα Κολίτιδα ^ε			
Ηπατοχολικές διαταραχές		Αμινοτρανσφε- ράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφε- ράση αυξημένη		Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Αποφολίδωση του δέρματος	Υπέρχρωση Κνησμός Πολύμορφο ερύθημα Αλωπεκία Κνίδωση		Ερύθημα	Σύνδρομο Stevens Johnson ^β Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^β Πεμφιγοειδές Δερματίτιδα πομφολυγώ- δης Επίκτητη πομφολυγώ- δης επιδερμόλυ- ση Ερυθηματώ- δες οίδημα ^ς Ψευδοκυττα- ρίτιδα Δερματίτιδα Έκζεμα Κνήφη	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη Κρεατίνη	Νεφρική ανεπάρκεια Ρυθμός σπειραματικής				Νεφρογε- νής άποιος διαβήτης Νέκρωση

	αίματος αυξημένη ^ε	διήθησης μειωμένος				νεφρικών σωληνα- ρίων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Άλγος Οίδημα Θωρακικό άλγος Φλεγμονή βλεννογόνου				
Παρακλινικές εξετάσεις		γ- γλουταμυλτραν σφεράση αυξημένη				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Οισοφαγίτιδα από ακτινοβολία Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία	Φαινόμενο ανάκλησης		

^α με ή χωρίς ουδετεροπενία

^β σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρα

^γ μερικές φορές κατέληξαν σε νέκρωση των άκρων

^δ με αναπνευστική ανεπάρκεια

^ε παρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με σισπλατίνη

^ς 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 γλυκιναμικού 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 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.

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 κακόηθες 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 B₁₂, 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 B₁₂, 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 κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

	Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία		Ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα	
Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη (N = 226)	Σισπλατίνη (N = 222)	Πεμετρεξίδη/ σισπλατίνη (N = 168)	Σισπλατίνη (N = 163)
Διάμεση συνολική επιβίωση (OS) (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 ^a	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 ^a	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 ^a	0.001		0.001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ^b (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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Συντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

a Η τιμή-p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

β Στην ομάδα 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/m² μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε 64 ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Συνολικά, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 14,1 %.

NSCLC, θεραπεία δεύτερης γραμμής

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη, φάσης 3, της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό 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 NSCLC στο αποτέλεσμα της θεραπείας στη συνολική επιβίωση (OS), έδειξε υπεροχή της πεμετρεξίδης έναντι της ντοσεταξέλης σε ασθενείς με 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 (OS, επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (PFS)) 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 πληθυσμός

	Πεμετρεξίδη	Ντοσεταξέλη
Χρόνος επιβίωσης (μήνες)	(n = 283)	(n = 288)
□ Διάμεσος (m)	8.3	7.9
□ 95 % CI για τον διάμεσο 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	
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (μήνες)	(n = 283)	(n = 288)
□ Διάμεση	2.9	2.9
□ HR (95 % CI)	0.97 (0.82 – 1.16)	
Χρόνος αποτυχίας της θεραπείας (μήνες)	(n = 283)	(n = 288)
□ Διάμεσος	2.3	2.1
□ HR (95 % CI)	0.84 (0.71 – 0.997)	

Ανταπόκριση (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.

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 IIb 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 OS (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 PC έναντι του GC.

Η 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 NSCLC στην OS, έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση ανάλογα με την ιστολογία, βλέπε τον πίνακα κατωτέρω.

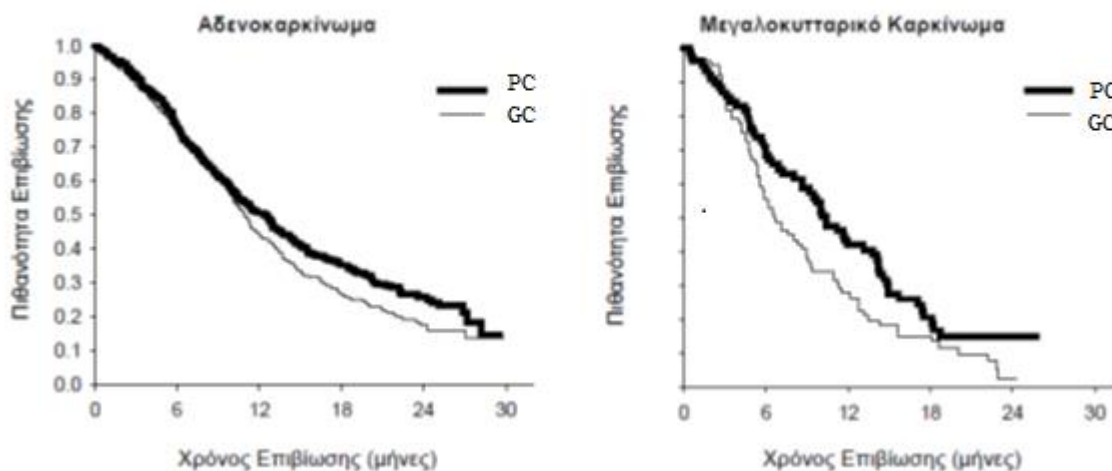
Πίνακας 7. Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης + σισπλατίνης έναντι της γεμισιταβίνης + σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του NSCLC – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.

ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95 % CI)				Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (HR) (95 % CI)	Τιμή- P ανωτερότητας
	Πεμετρεξίδη + Σισπλατίνη		Γεμισιταβίνη + Σισπλατίνη			
ITT πληθυσμός (N = 1725)	10.3 (9.8 – 11.2)	N=862	10.3 (9.6 – 10.9)	N=863	0.94α (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.

^α 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



Συντομογραφίες: PC= πεμετρεξίδη + σισπλατίνη; GC= γεμισιταβίνη + σισπλατίνη

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 %, $p = 0,021$).

NSCLC, θεραπεία συντήρησης

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) ($n = 441$) έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ($n = 222$) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) 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 ≥ 6 κύκλους θεραπείας και συνολικά 103 ασθενείς (23,4 %) ολοκλήρωσαν ≥ 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

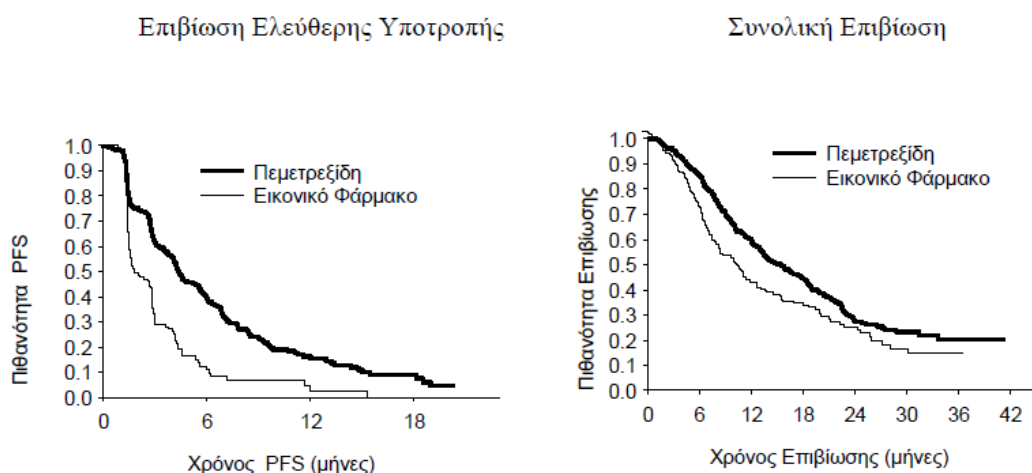
ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την PFS. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) του συνολικού πληθυσμού (n = 663) ήταν 13,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 10,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), σχετικός κίνδυνος HR = 0,79 (95 % CI = 0,65 - 0,95, p = 0,01192).

Όπως και στις άλλες μελέτες της πεμετρεξίδης και στη μελέτη JMEN παρατηρήθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο του NSCLC. Για τους ασθενείς με 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 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 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 (OS) με την πεμετρεξίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με NSCLC εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα:



PARAMOUNT

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (PARAMOUNT), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης συνένδυσης 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 IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) 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

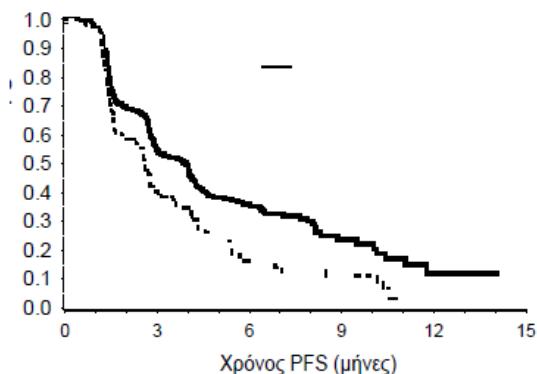
και στο σκέλος θεραπείας με πεμετρεξίδιο και με εικονικό φάρμακο. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία συντήρησης μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα μετρήθηκαν από τη στιγμή της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο όρο 4 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδιο και 4 κύκλους με εικονικό φάρμακο (placebo). Συνολικά 169 ασθενείς (47,1 %) ολοκλήρωσαν ≥ 6 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδιο, που αντιστοιχούν σε τουλάχιστον ≥ 10 κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδιο.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο και σισπλατίνη, ήταν 6,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδιο και 5,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (σχετικός κίνδυνος HR = 0,59, 95 % CI = 0,47-0,74).

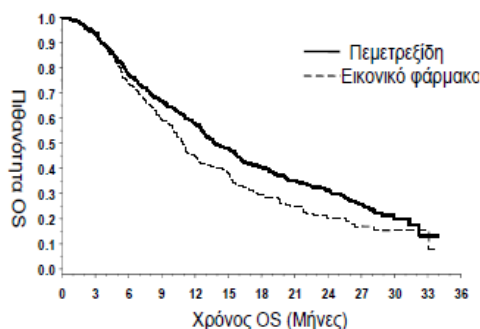
Μετά την εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδιο και σισπλατίνη (4 κύκλοι), η θεραπεία με πεμετρεξίδιο ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι του εικονικού φαρμάκου για τη συνολική επιβίωση (διάμεσος χρόνος 13,9 μήνες έναντι 11,0 μηνών, σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95 % CI = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης επιβίωσης, 28,7 % των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο 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 1ου και του 2ου έτους για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο και σισπλατίνη ως εισαγωγική θεραπεία πρώτης γραμμής, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με NSCLC εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (υπολογισμένη από την τυχαιοποίηση):

Επιβίωση Ελεύθερης Υποτροπής



Συνολική Επιβίωση



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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει πεμετρεξίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τις εγκεκριμένες ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με παιδιατρική χρήση).

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/m² και με έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.

Κατανομή

Η πεμετρεξίδη έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 9 l/m². 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.

Βιομετασχηματισμός

Η πεμετρεξίδη υποβάλλεται σε περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό.

Αποβολή

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 %.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγηση με τη σισπλατίνη. Η συμπληρωματική χορήγηση από του στόματος φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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.

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 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

Μαννιτόλη (E 421)

Υδροχλωρικό οξύ (E 507) (για ρύθμιση του pH)

Τρομεταμόλη (για 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.

Το Pemetrexed Fresenius Kabi περιέχει τρομεταμόλη ως έκδοχο. Η τρομεταμόλη δεν είναι συμβατή με τη σισπλατίνη με αποτέλεσμα την αποικοδόμηση της σισπλατίνης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ενδοφλέβιες γραμμές πρέπει να ξεπλένονται μετά τη χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

2 χρόνια

Διάλυμα μετά την ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση

Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα του Pemetrexed Fresenius Kabi μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραιώση δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά. Η χημική και φυσική σταθερότητα, για τη χρήση των διαλυμάτων μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραιώση, έχει δείχθει ότι διαρκεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου.

Για το διάλυμα έγχυσης της πεμετρεξίδης, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για τη χρήση των διαλυμάτων για 21 ημέρες σε θερμοκρασία ψυγείου και για 7 ημέρες στους 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 να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασίες 2° C έως 8° C, εκτός αν η αραιώση έλαβε χώρα υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες..

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I), με 20 mm πώμα από χλωροβουτύλιο και σφραγισμένο με πράσινο πώμα αλουμινίου, το οποίο περιέχει 100 mg πεμετρεξίδης.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

- Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραιώσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
- Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Fresenius Kabi. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα πλεόνασμα της πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.
- Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυσταθεί με 4,2 ml γλυκόζη 5% για ενδοφλέβια έγχυση, ώστε να προκύπτει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml. Ανακινείτε 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.**
- Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης μετά την ανασύσταση, πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως 100 ml με γλυκόζη 5% για ενδοφλέβια έγχυση και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
- 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.
- 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.
- 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. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με κυτταροστατικά φάρμακα. Η πεμετρεξίδη είναι ένα προϊόν που δεν προκαλεί σοβαρό ερεθισμό στους γύρω ιστούς, σε περίπτωση εξαγγείωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγείωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που

εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1115/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Ιουλίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Απριλίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

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 συμπαγής κόνις χρώματος λευκού έως υπόλευκου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακήθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

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

Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χορήγηση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Δοσολογία

Το Pemetrexed Fresenius Kabi σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη

Η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi είναι 500 mg/m^2 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^2 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 αντιεμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλέπε την παράγραφο 6.2 και την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες δοσολογίας).

Το Pemetrexed Fresenius Kabi ως μονοθεραπεία

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi είναι 500 mg/m^2 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 B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και κατόπιν μία φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B₁₂ μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με την 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 $\geq 1.500 \text{ κύτταρα/mm}^3$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να είναι $\geq 100.000 \text{ κύτταρα/mm}^3$.

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

Η ολική χολερυθρίνη πρέπει να είναι $\leq 1,5$ φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Η αλκαλική φωσφατάση (AP), η ασπαργινική αμινοτρανσφεράση (AST ή SGOT) και η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT ή SGPT) πρέπει να είναι ≤ 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 Pemetrexed Fresenius Kabi σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Πίνακας 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για την πεμετρεξίδη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Αιματολογικές τοξικότητες	
Ναδίρ ANC $< 500/\text{mm}^3$ και ναδίρ αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75 % της προηγούμενης δόσης (για την πεμετρεξίδη και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων $< 50.000/\text{mm}^3$, ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	75 % της προηγούμενης δόσης (για την πεμετρεξίδη και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων $< 50.000/\text{mm}^3$ με αιμορραγία ^α , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	50 % της προηγούμενης δόσης (για την πεμετρεξίδη και για τη σισπλατίνη)

^α Τα Κριτήρια αυτά είναι σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute, ορισμός του $\geq$ CTC Βαθμού 2 Αιμορραγία.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν μη αιματολογικές τοξικότητες $\geq$ Βαθμού 3 (εκτός της νευροτοξικότητας), η χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi 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.

Πίνακας 2 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το Pemetrexed Fresenius Kabi (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη – Μη Αιματολογικές τοξικότητες^{α, β}		
	Δόση πεμετρεξίδης (mg/m^2)	Δόση σισπλατίνης (mg/m^2)
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

^α Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National

Cancer Institute

^β Εκτός της νευροτοξικότητας

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

Πίνακας 3 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για την πεμετρεξίδη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη— Νευροτοξικότητα		
Βαθμός κατά CTC^α	Δόση πεμετρεξίδης (mg/m²)	Δόση σισπλατίνης (mg/m²)
0 – 1	100 % της προηγούμενης δόσης	100 % της προηγούμενης δόσης
2	100 % της προηγούμενης δόσης	50 % της προηγούμενης δόσης

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

Η θεραπεία με Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά στο κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα και το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο τουπνεύμονα.

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 ≥ 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 χρήση του Pemetrexed Fresenius Kabi 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

Το Pemetrexed Fresenius Kabi είναι για ενδοφλέβια χρήση. Το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 τον χειρισμό ή τη χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi και για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του Pemetrexed Fresenius Kabi 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 ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3 και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≥ 100.000 κύτταρα/ 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 B₁₂. Επομένως, όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να καθοδηγούνται για τη λήψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂, 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 το ακετυλοσαλικυλικό 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.

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 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 σε αναπαραγωγική ηλικία 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.

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 πεμετρεξίδης με αναστολείς OAT3 (μεταφορά οργανικών ανιόντων 3) (π.χ. προβενεσίδη, πενικιλίνη, αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs)), έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με την πεμετρεξίδα.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 80 ml/min), η λήψη μεγάλων δόσεων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (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 πεμετρεξίδα. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ταυτόχρονα με τη χορήγηση πεμετρεξίδης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 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 ροφεκοζίμη, η ταυτόχρονη χορήγηση με πεμετρεξίδα 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 πεμετρεξίδα υφίσταται περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η πεμετρεξίδα δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική αναστολή της μεταβολικής κάθαρσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται 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 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 χημειοθεραπείας, καθώς και έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της πεμετρεξίδης σε εγκύους, αλλά η πεμετρεξίδη, όπως και άλλα φάρμακα αντιμεταβολίτες, 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). Το Pemetrexed Fresenius Kabi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, 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 ανθρώπινο 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-αποθήκευση σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις 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 μυелоκαταστολή 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: ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες: ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες: ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για κάθε κατηγοριοποίηση συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

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 γεμισιταβίνης και σισπλατίνης, JMCH (πεμετρεξίδη και σισπλατίνη έναντι σισπλατίνης), 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 γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ^α Φαρυγγίτιδα	Σηψαιμία ^β			Δερμο- υποδερματί- τιδα	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Εμπύρετη ουδετεροπενία Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος	Πανκυτταρ οπε-νία	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία		
Διαταραχές του ανοσοποιητι- κού συστήματος		Υπερευαισθη- σία		Αναφυλα- κτική καταπληξία		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχές της γεύσης Περιφερική κινητική νευροπάθεια Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη	Αγγειακό εγκεφαλικ ό συμβάν Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικ ό επεισόδιο Ενδοκρανι ακή αιμορραγί α			
Διαταραχές του οφθαλμού		Επιτεφυκίτιδα Ξηροφθαλμία Δακρύρροια αυξημένη Ξηρή κερατοεπιτε- φυκίτιδα Οίδημα βλεφάρου Νόσος της οφθαλμικής επιφάνειας				

Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια Αρρυθμία	Στηθάγχη Έμφραγμα του μυοκαρδίου Στεφανιαία νόσος Υπερκοιλιακή αρρυθμία			
Αγγειακές διαταραχές			Περιφερική ή ισχαιμία ^γ			
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου			Πνευμονική ή εμβολή Διάμεση πνευμονίτιδα ^{ββ}			
Γαστρεντερικές διαταραχές	Στοματίτιδα Ανορεξία Έμετος Διάρροια Ναυτία	Δυσπεψία Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος	Αιμορραγία του ορθού Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Διάτρηση του εντέρου Οισοφαγίτιδα Κολίτιδα ^ε			
Ηπατοχολικές διαταραχές		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 ^β Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^β Πεμφιγοειδές Δερματίτιδα πομφολυγώδης Επικήτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση Ερυθρηματώδες οίδημα ^ς Ψευδοκυτταρίτιδα Δερματίτιδα Έκζεμα Κνήφη	
Διαταραχές των νεφρών και των	Κάθαρση κρεατινίνης	Νεφρική ανεπάρκεια				Νεφρογενής άποιος

ουροφόρων οδών	μειωμένη Κρεατίνη αίματος αυξημένη ^ε	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος				διαβήτης Νέκρωση νεφρικών σωληνα- ρίων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Άλγος Οίδημα Θωρακικό άλγος Φλεγμονή βλεννογόνου				
Παρακλινικές εξετάσεις		γ- γλουταμυλτραν σφεράση αυξημένη				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Οισοφαγίτι δα από ακτινοβολί α Πνευμονίτι δα από ακτινοβολί α	Φαινόμενο ανάκλησης		

^α με ή χωρίς ουδετεροπενία

^β σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρα

^γ μερικές φορές κατέληξαν σε νέκρωση των άκρων

^δ με αναπνευστική ανεπάρκεια

^ε παρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με σισπλατίνη

^ζ 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 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 ρεδοукτάσης (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

πολυγλουταμική 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.

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 κακόηθες 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 B₁₂, 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 B₁₂, 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 κακόηθες 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 (OS) (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 ^a	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 ^a	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 ^a	0.001		0.001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ^β (95 % CI)	41.3% (34.8 – 48.1)	16.7% (12.0 – 22.2)	45.5% (37.8 – 53.4)	19.6% (13.8 –
Τιμή-p Fisher's exact ^a	< 0.001		< 0.001	

Συντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

^a Η τιμή-p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

^β 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/m² μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε 64 ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, που δεν είχαν λάβει προηγούμενως χημειοθεραπεία. Συνολικά, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 14,1 %.

NSCLC, θεραπεία δεύτερης γραμμής

Μία 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 NSCLC στο αποτέλεσμα της θεραπείας στη συνολική επιβίωση (OS), 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 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 (OS, επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (FPS)) για την πεμετρεξίδη είναι παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που προηγούμενως είχαν λάβει θεραπεία με ντοσεταξέλη (n=41) και των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία με ντοσεταξέλη (n=540).

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

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

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

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 OS (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 PC έναντι του GC.

Η 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 NSCLC στην OS, έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση ανάλογα με την ιστολογία, βλέπε τον πίνακα κατωτέρω.

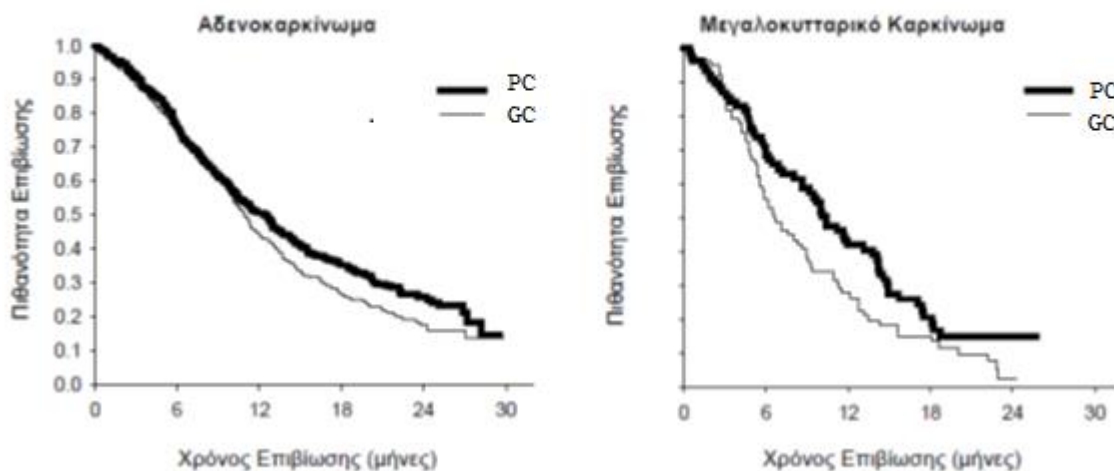
Πίνακας 7. Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης + σισπλατίνης έναντι της γεμισιταβίνης + σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του NSCLC – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.

ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες)				Προσαρμοσμένο ς σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI)	Τιμή- P ανωτερότητα ς
	Πεμετρεξίδη+ σισπλατίνη		Γεμισιταβίνη + σισπλατίνη			
ITT πληθυσμός (N = 1725)	10.3 (9.8 – 11.2)	N=862	10.3 (9.6 – 10.9)	N=863	0.94 ^α (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.

^α 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



Συντομογραφίες: PC= πεμετρεξίδη+σισπλατίνη, GC=γεμισιταβίνη+σισπλατίνη

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 %, $p = 0.021$).

NSCLC, θεραπεία συντήρησης

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) ($n = 441$) έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ($n = 222$) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) NSCLC που δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιλάμβανε σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με γεμισταβίνη, 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 υπολογίστηκαν 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 ≥ 6 κύκλους θεραπείας και συνολικά 103 ασθενείς (23,4 %) ολοκλήρωσαν ≥ 10 κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

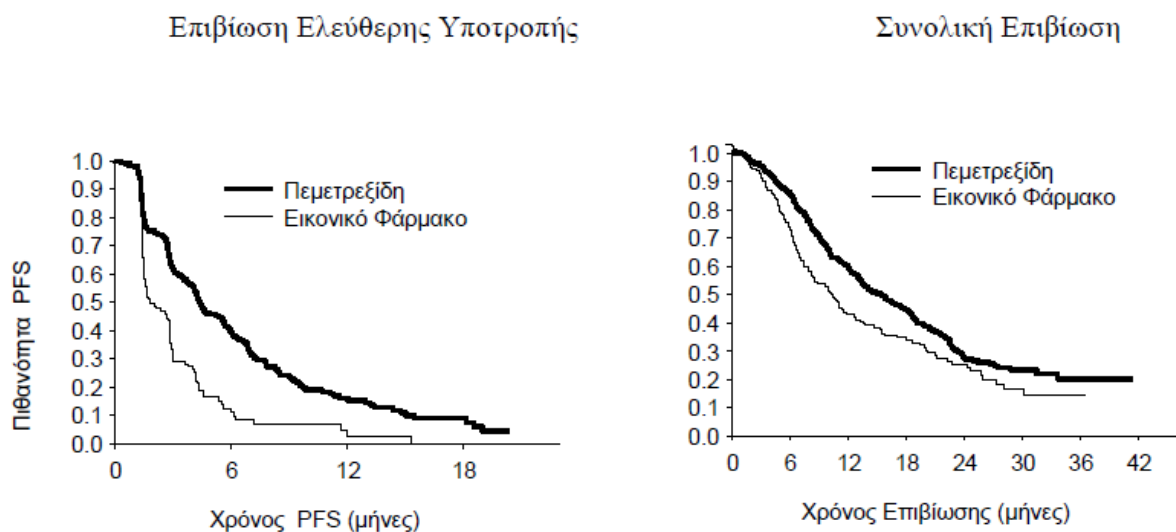
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) ($n=581$, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 μήνες αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος (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 ($n = 663$) 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 NSCLC. Για τους ασθενείς με 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 πεμετρεξίδης 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 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 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 (OS) με την πεμετρεξίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με NSCLC εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα:



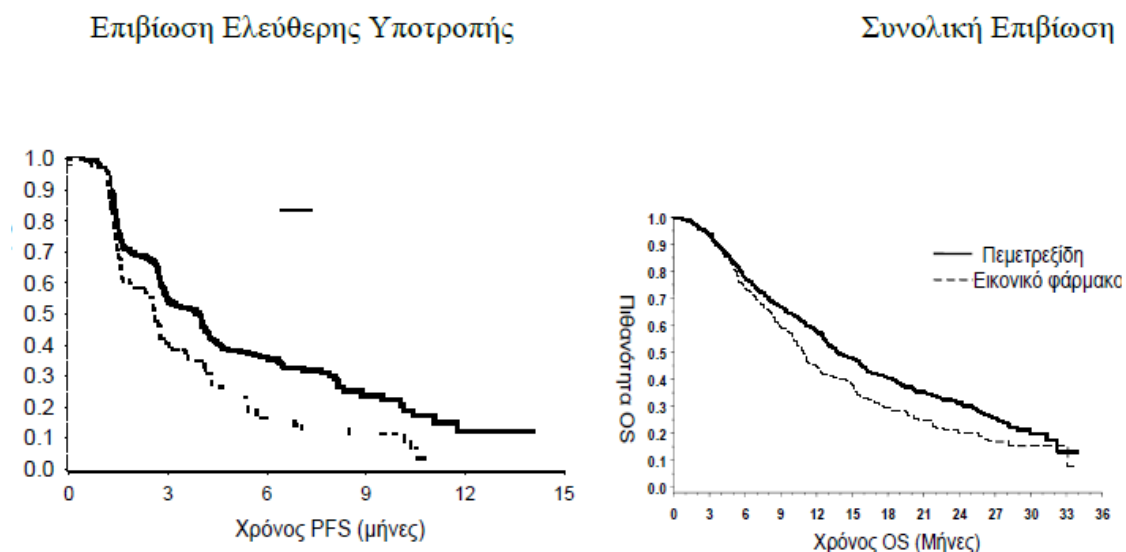
PARAMOUNT

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 IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) 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 ≥ 6 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη, που αντιστοιχούν σε τουλάχιστον ≥ 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 πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο και σισπλατίνη, ήταν 6,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο και σισπλατίνη (4 κύκλοι), η θεραπεία με πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο 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 1ου και του 2ου έτους για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο και σισπλατίνη ως εισαγωγική θεραπεία πρώτης γραμμής, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο 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 πεμετρεξίδιο έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με NSCLC εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (υπολογισμένη από την τυχαιοποίηση):



Το προφίλ ασφάλειας της θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδιο για τις δύο μελέτες JMEN και

PARAMOUNT ήταν παρόμοιο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει πεμετρεξίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τις εγκεκριμένες ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με παιδιατρική χρήση).

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/m² και με έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.

Κατανομή

Η πεμετρεξίδη έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 9 l/m². 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.

Βιομετασχηματισμός

Η πεμετρεξίδη υποβάλλεται σε περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό.

Αποβολή

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 %.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγηση με τη σισπλατίνη. Η συμπληρωματική χορήγηση από του στόματος φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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.

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 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

Μαννιτόλη (E 421)

Υδροχλωρικό οξύ (E 507) (για ρύθμιση του pH)

Τρομεταμόλη (για 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.

Το Pemetrexed Fresenius Kabi περιέχει τρομεταμόλη ως έκδοχο. Η τρομεταμόλη δεν είναι συμβατή με τη σισπλατίνη με αποτέλεσμα την αποικοδόμηση της σισπλατίνης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ενδοφλέβιες γραμμές πρέπει να ξεπλένονται μετά τη χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

2 χρόνια.

Διάλυμα μετά την ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση

Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα του Pemetrexed Fresenius Kabi μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραίωση δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά. Η χημική και φυσική σταθερότητα, για τη χρήση των διαλυμάτων μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραίωση, έχειδειχθεί ότι διαρκεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου.

Για το διάλυμα έγχυσης του Pemetrexed Fresenius Kabi, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για τη χρήση των διαλυμάτων για 21 ημέρες σε θερμοκρασία ψυγείου και για 7 ημέρες στους 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 να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασίες 2° C έως 8° C, εκτός αν η αραίωση έλαβε χώρα υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I), με 20 mm πώμα από χλωροβουτύλιο και σφραγισμένο με πράσινο πώμα αλουμινίου, το οποίο περιέχει 500 mg πεμετρεξίδης.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

- Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραιώσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
- Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Fresenius Kabi. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα πλεόνασμα της πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.
- Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυσταθεί με 4,2 ml γλυκόζη 5% για ενδοφλέβια έγχυση, ώστε να προκύπτει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml. Ανακινείτε 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.
- Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης μετά την ανασύσταση, πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως 100 ml με γλυκόζη 5% για ενδοφλέβια έγχυση και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
- 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.
- 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.
- 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. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με κυτταροστατικά φάρμακα. Η πεμετρεξίδη είναι ένα προϊόν που δεν προκαλεί σοβαρό ερεθισμό στους γύρω ιστούς, σε περίπτωση εξαγγείωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντιδότο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγείωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germany

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1115/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Ιουλίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Απριλίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 40 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1000 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Εκδοχο με γνωστή δράση

Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 964 mg hydroxypropylbetadex.

Ένα φιαλίδιο των 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 4820 mg hydroxypropylbetadex.

Ένα φιαλίδιο των 40 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 9640 mg hydroxypropylbetadex.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

Το πυκνό διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό ή κίτρινο-πρασινωπό διάλυμα.

Το pH είναι μεταξύ 6.8 και 7.8.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χορήγηση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Δοσολογία

Το Pemetrexed Fresenius Kabi σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη

Η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi είναι 500 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών, την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών. Η συνιστώμενη δόση της σισπλατίνης είναι 75 mg/m² 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 αντιεμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλέπε παράγραφο 6.2 και την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες δοσολογίας).

Το Pemetrexed Fresenius Kabi ως μονοθεραπεία

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi είναι 500 mg/m² 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 B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και κατόπιν μία φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B₁₂ μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με την 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 ≥ 1.500 κύτταρα/mm³ και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 100.000 κύτταρα/mm³.

Η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να είναι ≥ 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 ≤ 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 Pemetrexed Fresenius Kabi σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Πίνακας 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για την πεμετρεξίδης (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Αιματολογικές τοξικότητες	
Ναδίρ ANC $< 500/\text{mm}^3$ και ναδίρ αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75 % της προηγούμενης δόσης (για την πεμετρεξίδα και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων $< 50.000/\text{mm}^3$, ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	75 % της προηγούμενης δόσης (για την πεμετρεξίδα και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων $< 50.000/\text{mm}^3$ με αιμορραγία ^α , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	50 % της προηγούμενης δόσης (για την πεμετρεξίδα και για τη σισπλατίνη)

^α Τα Κριτήρια αυτά είναι σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute, ορισμός του $\geq$ CTC Βαθμού 2 αιμορραγία.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν μη αιματολογικές τοξικότητες $\geq$ Βαθμού 3 (εκτός της νευροτοξικότητας), η χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi 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 επαναρχισεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Πίνακα 2.

Πίνακας 2 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για την πεμετρεξίδα (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Μη Αιματολογικές τοξικότητες^{α,β}		
	Δόση πεμετρεξίδης (mg/m^2)	Δόση σισπλατίνης (mg/m^2)
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

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

^β Εκτός της νευροτοξικότητας

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

Πίνακας 3 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για την πεμετρεξίδα (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Νευροτοξικότητα		
Βαθμός κατά CTC^α	Δόση πεμετρεξίδης(mg/m^2)	Δόση σισπλατίνης (mg/m^2)
0 – 1	100% της προηγούμενης δόσης	100% της προηγούμενης δόσης
2	100% της προηγούμενης δόσης	50% της προηγούμενης δόσης

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

Η θεραπεία με Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά στο 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 ≥ 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 του Pemetrexed Fresenius Kabi 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

Το Pemetrexed Fresenius Kabi είναι για ενδοφλέβια χρήση. Το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi και για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του Pemetrexed Fresenius Kabi 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 δόσοπεριοριστική 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 ουδετεροφύλων (ANC) να επανέλθει σε ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3 και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≥ 100.000 κύτταρα/ 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 B₁₂. Επομένως, όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να καθοδηγούνται για τη λήψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂, 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 το ακετυλοσαλικυλικό 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. υπερνατριαιμία).

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 παροχύτεση 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 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 σε αναπαραγωγική ηλικία 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.

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί συσσώρευση κυκλοδεξτρινών.

4.5 Άλληλεπιδράσεις 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 φαρμάκων (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 αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Η συγχορήγηση πεμετρεξίδης με αναστολείς OAT3 (μεταφορά οργανικών ανιόντων 3) (π.χ. προβενεσίδη, πενικιλίνη, αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs)), ενδέχεται να έχει ως

αποτελεσμα την επιβράδυνση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με την πεμετρεξίδα.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 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 ενεργειών σχετιζόμενων με την πεμετρεξίδα. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ταυτόχρονα με τη χορήγηση πεμετρεξίδης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 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 πεμετρεξίδα 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 πεμετρεξίδα υφίσταται περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η πεμετρεξίδα δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική αναστολή της μεταβολικής κάθαρσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται 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 πεμετρεξίδα ενδέχεται να έχει γενετικά ζημιογόνες επιδράσεις. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδα 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 χημειοθεραπείας, καθώς και έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της πεμετρεξίδης σε εγκύους, αλλά η πεμετρεξίδη, όπως και άλλα φάρμακα αντιμεταβολίτες, 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 κύησης, 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 ανθρώπινο 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 συμβουλευούνται να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις 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: ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες: ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες: ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για κάθε

κατηγοριοποίηση συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

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 γεμισιταβίνης και σισπλατίνης, JMCH (πεμετρεξίδη και σισπλατίνη έναντι σισπλατίνης), 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 γνωστ ής συχνότ ητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ^α Φαρυγγίτιδα	Σηψαιμία ^β			Δερμο- υποδερματί- τιδα	
Διαταραχές του αίματος 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		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχές της γεύσης Περιφερική κινητική νευροπάθεια Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη	Αγγειακό εγκεφαλικό συμβάν Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Ενδοκρανιακή αιμορραγία			
Διαταραχές του οφθαλμού		Επιτεφυκίτιδα Ξηροφθαλμία Δακρύρροια αυξημένη Ξηρή κερατοεπιτε- φυκίτιδα Οίδημα βλεφάρου Νόσος της οφθαλμικής επιφάνειας				
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια Αρρυθμία	Στηθάγχη Έμφραγμα του μυοκαρδίου Στεφανιαία νόσος Υπερκοιλιακή αρρυθμία			
Αγγειακές			Περιφερική			

διαταραχές			ισχαιμία ^γ			
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου			Πνευμονική εμβολή Διάμεση πνευμονίτιδα ^{βδ}			
Γαστρεντερικές διαταραχές	Στοματίτιδα Ανορεξία Έμετος Διάρροια Ναυτία	Δυσπεψία Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος	Αιμορραγία του ορθού Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Διάτρηση του εντέρου Οισοφαγίτιδα Κολίτιδα ^ε			
Ηπατοχολικές διαταραχές		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 ^β Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^β Πεμφιγοειδές Δερματίτιδα πομφολυγώδης Επικτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση Ερυθηματώδες οίδημα ^ζ Ψευδοκυτταρίτιδα Δερματίτιδα Έκζεμα Κνήφη	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη Κρεατίνη αίματος αυξημένη ^ε	Νεφρική ανεπάρκεια Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος				Νεφρογενής άποιος διαβήτης Νέκρωση νεφρικών σωληναρίων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Άλγος Οίδημα Θωρακικό άλγος Φλεγμονή βλεννογόνου				
Παρακλινικές		γ-				

εξετάσεις		γλουταμυλτραν σφεράση αυξημένη				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Οισοφαγίτιδα από ακτινοβολία Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία	Φαινόμενο ανάκλησης		

^α με ή χωρίς ουδετεροπενία

^β σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρα

^γ μερικές φορές κατέληξαν σε νέκρωση των άκρων

^δ με αναπνευστική ανεπάρκεια

^ε παρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με σισπλατίνη

^ς 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, ανάλογα 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 φολλυπολυγλουταμική 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.

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 κακόηθες 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 B₁₂, 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 B₁₂, 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 κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

	Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία		Ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα	
Παράμετρος αποτελεσματικότητας	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 ^a	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 ^a	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 ^a	0.001		0.001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ^β (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 ^{a*}	< 0,001		< 0,001	

Συντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

^a Η τιμή-p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

^β 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/m² μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε 64 ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Συνολικά, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 14,1 %.

NSCLC, θεραπεία δεύτερης γραμμής

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη, φάσης 3, της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό 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 NSCLC στο αποτέλεσμα της θεραπείας στη συνολική επιβίωση (OS), έδειξε υπεροχή της πεμετρεξίδης έναντι της ντοσεταξέλης σε ασθενείς με 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 (OS, επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (PFS)) 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 πληθυσμός

	Πεμετρεξίδη	Ντοσεταξέλη
Χρόνος επιβίωσης (μήνες)	(N=283)	(N=288)
▪ Διάμεσος (m)	8.3	7.9
▪ 95% CI για τον διάμεσο 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	
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (μήνες)	(N=283)	(N=288)
▪ Διάμεση	2.9	2.9
▪ HR (95% CI)	0.97 (0.82–1.16)	
Χρόνος αποτυχίας της θεραπείας (μήνες)	(N=283)	(N=288)
▪ Διάμεσος	2.3	2.1
▪ HR (95% CI)	0.84 (0.71–0.997)	

Ανταπόκριση (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.

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 IIb 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 OS (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 0.94; 95% CI=0.84-1.05). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν 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 PC έναντι του GC.

Η 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 NSCLC στην OS, έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση ανάλογα με την ιστολογία, βλέπε τον πίνακα κατωτέρω.

Πίνακας 7. Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης+σισπλατίνης έναντι της γεμισιταβίνης+σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του NSCLC – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.

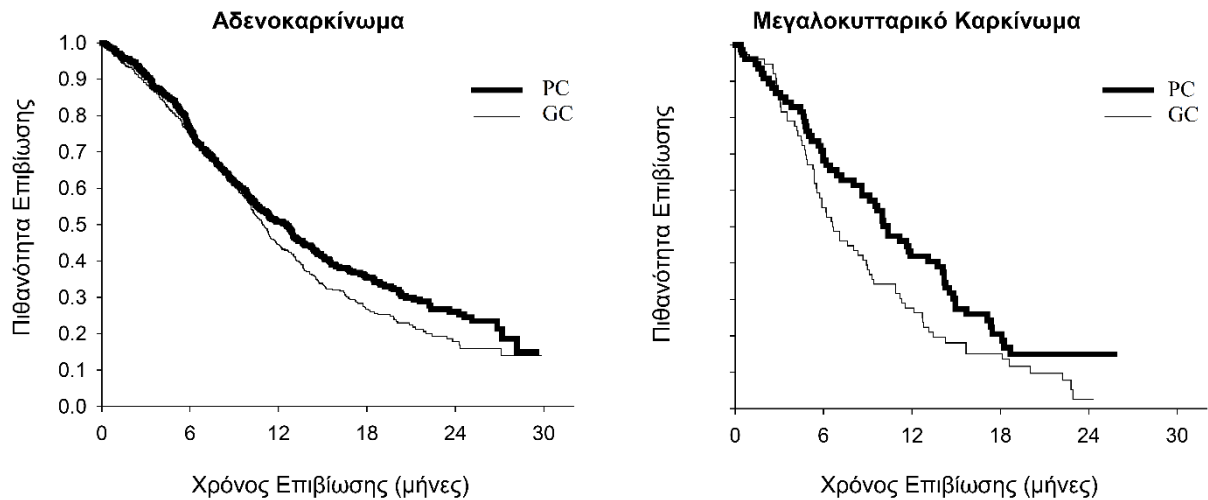
ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95 % CI)				Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI)	Τιμή- P ανωτερότητα
	Πεμετρεξίδη+Σισπλατίνη		Γεμισιταβίνη+Σισπλατίνη			
ITT πληθυσμός (N=1725)	10.3 (9.8–11.2)	N=862	10.3 (9.6– 0.9)	N=863	0.94 ^a (0.84–1.05)	0.259
Αδενοκαρκίνωμα (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.

^a 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



Συντομογραφίες: PC= πεμετρεξίδη+σισπλατίνη, GC=γεμισιταβίνη+σισπλατίνη

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%, $p = 0,021$).

NSCLC, θεραπεία συντήρησης

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) ($n=441$) έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ($n=222$) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) 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 ≥ 6 κύκλους θεραπείας και συνολικά 103 ασθενείς (23,4 %) ολοκλήρωσαν ≥ 10 κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

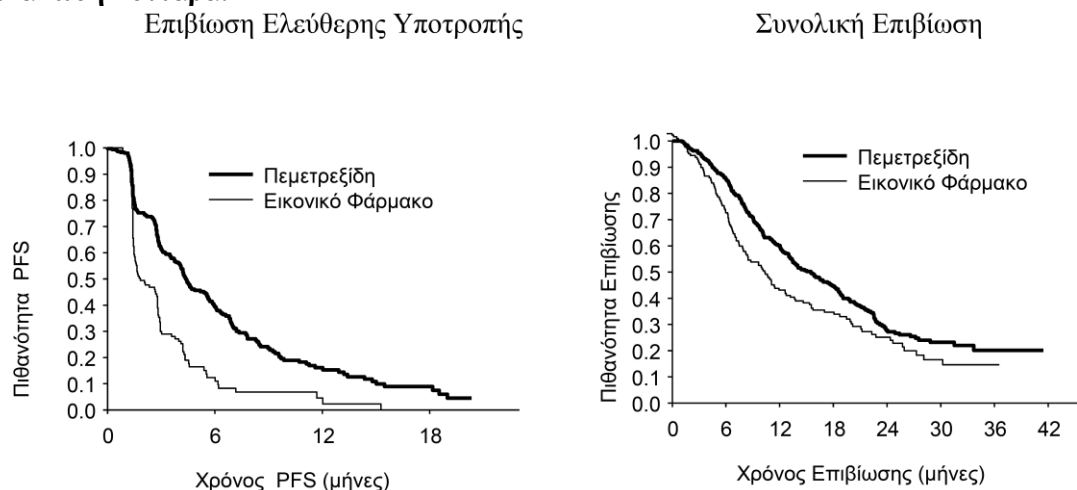
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) ($n=581$, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 μήνες 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 ($n=663$) 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 NSCLC. Για τους ασθενείς με 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 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 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 (OS) με την πεμετρεξίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με NSCLC εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα:



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 IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) 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 ≥ 6 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη, που αντιστοιχούν σε τουλάχιστον ≥ 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).

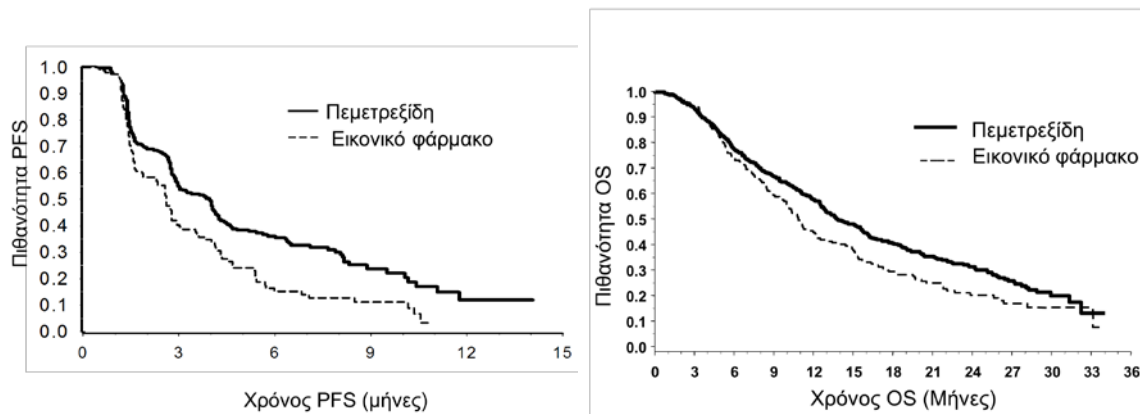
Μετά την εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη (4 κύκλοι), η θεραπεία με πεμετρεξίδη ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι του εικονικού φαρμάκου για τη συνολική επιβίωση (διάμεσος χρόνος 13,9 μήνες έναντι 11,0 μηνών, σχετικός κίνδυνος (HR)=0,78, 95% CI=0,64-0,96, p=0,0195). Κατά τη στιγμή της τελικής 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 1ου και του 2ου 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 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 NSCLC εκτός των περιπτώσεων που κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (υπολογισμένη από την τυχαιοποίηση)

Επιβίωση Ελεύθερης Υποτροπής

Συνολική Επιβίωση



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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει πεμετρεξίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τις εγκεκριμένες ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με παιδιατρική χρήση).

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/m² και με έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.

Κατανομή

Η πεμετρεξίδη έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 9 l/m². 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.

Βιομετασχηματισμός

Η πεμετρεξίδη υποβάλλεται σε περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό.

Αποβολή

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 %.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγηση με τη σισπλατίνη. Η συμπληρωματική χορήγηση από του στόματος φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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.

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 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

Hydroxypropylbetadex
Υδροχλωρικό οξύ (E 507) (ρύθμιση pH)
Τρομεταμόλη (ρύθμιση pH)
Ενέσιμο ύδωρ

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.

Το Pemetrexed Fresenius Kabi περιέχει τρομεταμόλη ως έκδοχο. Η τρομεταμόλη δεν είναι συμβατή με τη σισπλατίνη με αποτέλεσμα την αποικοδόμηση της σισπλατίνης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ενδοφλέβιες γραμμές πρέπει να ξεπλένονται μετά τη χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο
2 χρόνια

Διάλυμα προς έγχυση

Η χημική και φυσική σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος αποδείχθηκε για 21 μέρες σε θερμοκρασία ψυγείου και για 7 μέρες στους 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 να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασίες 2° C έως 8° C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τύπου I, διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο, με ελαστικό πώμα εισχώρησης των 20 mm και σφραγισμένο με πράσινο αποσπώμενο πώμα από αλουμίνιο, που περιέχει 4 ml πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τύπου I, διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο, με ελαστικό πώμα εισχώρησης των 20 mm και σφραγισμένο με μπλε αποσπώμενο πώμα από αλουμίνιο, που περιέχει 20 ml πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τύπου I, διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο, με ελαστικό πώμα εισχώρησης των 20 mm και σφραγισμένο με κόκκινο αποσπώμενο πώμα από αλουμίνιο, που περιέχει 40 ml πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Pemetrexed Fresenius Kabi

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

- Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της αραιώσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
- Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Ο κατάλληλος όγκος του Pemetrexed Fresenius Kabi πρέπει να αραιωθεί έως 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
- 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.

- 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.
- 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. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με κυτταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η πεμετρεξίδη είναι ένα προϊόν που δεν προκαλεί σοβαρό ερεθισμό στους γύρω ιστούς, σε περίπτωση εξαγγείωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγείωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Ιουλίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Απριλίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Γερμανία

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

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

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.

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. 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 υποβολή 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 διεξαγάγει 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

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πεμετρεξίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).
Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, υδροχλωρικό οξύ, τρομεταμόλη
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

Ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση και την αραίωση.
Για μία χρήση μόνο.
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

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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1115/001

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 – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς
έγχυση
πεμετρεξίδη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

100 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μόνο για εφάπαξ χορήγηση.

Κυταρροτοξικό

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πεμετρεξίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, υδροχλωρικό οξύ, τρομεταμόλη
Βλέπε εσωκλειστο 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

Ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση και την αραίωση.
Για μία χρήση μόνο.
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

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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1115/002

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

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

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς
έγχυση
πεμετρεξίδη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

500 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μόνο για εφάπαξ χορήγηση.

Κυταρροτοξικό

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 40 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1000 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Hydroxypropylbetadex, υδροχλωρικό οξύ, τρομεταμόλη και ενέσιμο ύδωρ.
Βλέπε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1 φιαλίδιο

100 mg / 4 mL

1 vial

500 mg / 20 mL

1 vial

1000 mg / 40 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά την αραίωση.

Για μία χρήση μόνο.

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)

Κυταρροτοξικό

Πρέπει να αραιωθεί μόνο σε διάλυμα 0,9 % NaCl ή 5% γλυκόζη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

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

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

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πεμετρεξίδη
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

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

100 mg / 4 ml
500 mg / 20 ml
1000 mg / 40 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για μία χρήση μόνο.

Κυταρροτοξικό

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη
Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg κόνις για 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 ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό 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 Fresenius Kabi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pemetrexed Fresenius Kabi και ποια είναι η χρήση του

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

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

Το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 πριν χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi

Μην χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή στον νοσοκομειακό φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Pemetrexed Fresenius Kabi.

Εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν προβλήματα με τους νεφρούς σας, συζητήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου, διότι ενδέχεται να μην μπορείτε να πάρετε Pemetrexed Fresenius Kabi. 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 Fresenius Kabi.

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 τον γιατρό σας, καθώς μπορεί να υπάρχει πρόωρη ή καθυστερημένη αντίδραση ακτινοβολίας με το Pemetrexed Fresenius Kabi.

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

Εάν έχετε καρδιακή νόσο ή ιστορικό καρδιακής νόσου, ενημερώστε τον 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 Fresenius Kabi.

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Pemetrexed Fresenius Kabi

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε κάποιο φάρμακο για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικό) ή αντιφλεγμονώδες φάρμακο, όπως τα φάρμακα που ονομάζονται «μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη 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 Pemetrexed Fresenius Kabi 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 τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας, να σας επιβεβαιώσουν, εάν κάποιο από τα φάρμακα σας ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη και ραμπεπραζόλη) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καούρας και της παλινδρόμησης οξέος.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας ή τον 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, **ενημερώστε τον γιατρό σας.** Η χρήση του Pemetrexed Fresenius Kabi πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους ενδεχόμενους κινδύνους από τη λήψη του Pemetrexed Fresenius Kabi κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες πρέπει να

χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Fresenius Kabi και για 6 μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

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

Γονιμότητα

Οι άνδρες συμβουλεύονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία με Pemetrexed Fresenius Kabi και κατά συνέπεια θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Fresenius Kabi 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 τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Το Pemetrexed Fresenius Kabi μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα τεκνοποίησης σας. Συζητήστε με τον γιατρό σας για να αναζητήσετε συμβουλές σχετικά με την φύλαξη σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi

Η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi με ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζη 5 %, πριν σας χορηγηθεί το διάλυμα.

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

Όταν το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi. 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 Fresenius Kabi. 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 Fresenius Kabi. Θα πρέπει να πάρετε τουλάχιστον 5 δόσεις φυλλικού οξέος, κατά τις επτά προηγούμενες ημέρες από την πρώτη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi.

Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φυλλικό οξύ για 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi. Θα σας χορηγηθεί επίσης μία ένεση βιταμίνης B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από τη χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες περίπου (διάστημα που αντιστοιχεί σε 3 κύκλους θεραπείας με Pemetrexed Fresenius Kabi). Η βιταμίνη B₁₂ 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 τον γιατρό ή τον 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 τον 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 τον 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 της πεμετρεξίδης 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 νευρών που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία και ατροφία (απίσχνανση)

κυρίως στα άνω και στα κάτω άκρα

Βλάβη αισθητικών νευρών 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 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

Περίσσεια υγρών στο σώμα, που προκαλούν 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 γνωστής συχνότητας (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 τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, όταν αρχίσετε να παρουσιάζετε κάποια τέτοια παρενέργεια.

Εάν ανησυχείτε για κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, συζητήστε με τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό 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 Fresenius Kabi

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 ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα

που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Διάλυμα μετά την ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση: Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις αναφερόμενες οδηγίες, έχειδειχθείχημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος, για 24 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου. Για το διάλυμα έγχυσης του remetrexed, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για τη χρήση του διαλύματος για 21 ημέρες σε θερμοκρασία ψυγείου και για 7 ημέρες στους 25°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σωματιδίων.

Το φάρμακο αυτό προορίζεται μία χρήση μόνο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. 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 Fresenius Kabi

Η δραστική ουσία είναι η πεμετρεξίδη.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 χιλιοστόγραμμα πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 χιλιοστόγραμμα πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδης. Απαιτείται περαιτέρω αραίωση, πριν από τη χορήγηση, από τον γιατρό ή τον/τη νοσηλεύτη(-τρια) του νοσοκομείου. Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη, το υδροχλωρικό οξύ και η τρομεταμόλη.

Εμφάνιση του Pemetrexed Fresenius Kabi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pemetrexed Fresenius Kabi είναι κόνις για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και παρέχεται μέσα σε ένα γυάλινο φιαλίδιο. Είναι λυοφιλοποιημένη συμπαγής κόνις λευκού έως υπόλευκου χρώματος.

Διατίθεται σε συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Γερμανία

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

Πολωνία

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

Γαλλία

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον 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.

- Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραιώσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
- Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Fresenius Kabi. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα πλεόνασμα της πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
 - Κάθε φιαλίδιο 100 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 4.2 ml γλυκόζη 5% για ενδοφλέβια έγχυση, ώστε να προκύπτει διάλυμα που να περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**
 - Κάθε φιαλίδιο 500 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 20 ml γλυκόζη 5% για ενδοφλέβια έγχυση, ώστε να προκύπτει διάλυμα που να περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.
 - Ανακινείτε 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.**
 - Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης μετά την ανασύσταση, πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως 100 ml με γλυκόζη 5% ενδοφλέβια έγχυση και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
 - 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.
- Το Pemetrexed Fresenius Kabi περιέχει τρομεταμόλη ως έκδοχο. Η τρομεταμόλη δεν είναι συμβατή με τη σισπλατίνη με αποτέλεσμα την αποικοδόμηση της σισπλατίνης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ενδοφλέβιες γραμμές πρέπει να ξεπλένονται μετά τη χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi.
- 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.
- Τα διαλύματα της πεμετρεξίδης είναι για μία χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν 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. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κυτταροστατικό φαρμακευτικό προϊόν. Η πεμετρεξίδη είναι ένα προϊόν που δεν προκαλεί σοβαρό

ερεθισμό στους γύρω ιστούς, σε περίπτωση εξαγγείωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγείωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό 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 Fresenius Kabi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pemetrexed Fresenius Kabi και ποια είναι η χρήση του

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

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

Το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 πριν χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi

Μην χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή στον νοσοκομειακό φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Pemetrexed Fresenius Kabi.

Εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν προβλήματα με τους νεφρούς σας, συζητήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου, διότι ενδέχεται να μην μπορείτε να πάρετε Pemetrexed Fresenius Kabi.

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 Fresenius Kabi. 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 τον γιατρό σας, καθώς μπορεί να υπάρχει πρόωρη ή καθυστερημένη αντίδραση ακτινοβολίας με το Pemetrexed Fresenius Kabi.

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

Εάν έχετε καρδιακή νόσο ή ιστορικό καρδιακής νόσου, ενημερώστε τον 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 Fresenius Kabi.

Παιδιά και εφηβοί

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

Άλλα φάρμακα και Pemetrexed Fresenius Kabi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε 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 Pemetrexed Fresenius Kabi 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 τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας, να σας επιβεβαιώσουν, εάν κάποιο από τα φάρμακα σας ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη και ραμπεπραζόλη) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καούρας και της παλινδρόμησης οξέος.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας ή τον 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, **ενημερώστε τον γιατρό σας**. Η χρήση του Pemetrexed Fresenius Kabi πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους ενδεχόμενους κινδύνους από τη λήψη του Pemetrexed Fresenius Kabi κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Fresenius Kabi και για 6

μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

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

Γονιμότητα

Οι άνδρες συμβουλευούνται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία με Pemetrexed Fresenius Kabi και κατά συνέπεια θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Fresenius Kabi 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 τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Το Pemetrexed Fresenius Kabi μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα τεκνοποίησης σας. Συζητήστε με τον γιατρό σας για να αναζητήσετε συμβουλές σχετικά με την φύλαξη σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Το Pemetrexed Fresenius Kabi περιέχει 964 mg hydroxypropylbetadex ανά 100mg πεμετρεξίδης.

Εάν έχετε ασθένεια στους νεφρούς, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Fresenius Kabi

Η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi 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 έχουν αναμίξει το Pemetrexed Fresenius Kabi με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%, πριν σας χορηγηθεί.

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

Όταν το Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi. 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 Fresenius Kabi. 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 Fresenius Kabi. Θα πρέπει να πάρετε τουλάχιστον 5 δόσεις φυλλικού οξέος, κατά τις επτά προηγούμενες ημέρες από την πρώτη δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φυλλικό οξύ για 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Pemetrexed Fresenius Kabi. Θα σας χορηγηθεί επίσης μία ένεση βιταμίνης B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από τη χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες περίπου (διάστημα που αντιστοιχεί σε 3 κύκλους θεραπείας με Pemetrexed Fresenius Kabi). Η βιταμίνη B₁₂ 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 τον γιατρό ή τον 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 τον 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 τον 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 της πεμετρεξίδης 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 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
Περίσσεια υγρών στο σώμα, που προκαλούν 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 γνωστής συχνότητας (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 τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, όταν αρχίσετε να παρουσιάζετε κάποια τέτοια παρενέργεια.

Εάν ανησυχείτε για κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, συζητήστε με τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό 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 Fresenius Kabi

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 τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Διάλυμα προς έγχυση: Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις αναφερόμενες οδηγίες, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση των αραιωμένων διαλυμάτων πεμετρεξίδης, έχει δειχθεί για 21 ημέρες σε θερμοκρασία ψυγείου και για 7 ημέρες στους 25°C.

Το φάρμακο αυτό προορίζεται για μία χρήση μόνο. Το μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pemetrexed Fresenius Kabi

Η δραστική ουσία είναι η πεμετρεξίδη.

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg πεμετρεξίδη.

Μετά την αραιώση, ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 40 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1000 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Τα άλλα συστατικά είναι hydroxypropylbetadex, υδροχλωρικό οξύ, τρομεταμόλη και ενέσιμο ύδωρ.

Εμφάνιση του Pemetrexed Fresenius Kabi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pemetrexed Fresenius Kabi είναι ένα πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα) σε ένα γυάλινο φιαλίδιο. Είναι ένα άχρωμο έως υποκίτρινο ή πράσινο-κίτρινου διάλυμα.

Διατίθεται σε συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Γερμανία

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

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

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 υγείας:

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.

- Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της αραίωσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
- Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Ο κατάλληλος όγκος του Pemetrexed Fresenius Kabi πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως 100 ml με ενέσιμο διάλυμα γλυκώχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%, και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
- 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 πεμετρεξίδα έχει φυσική ασυμβατότητα με τους διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γαλακτικού διαλύματος Ringer και του ενέσιμου διαλύματος Ringer.
- Το Pemetrexed Fresenius Kabi περιέχει τρομεταμόλη ως έκδοχο. Η τρομεταμόλη δεν είναι συμβατή με τη σισπλατίνη με αποτέλεσμα την αποικοδόμηση της σισπλατίνης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ενδοφλέβιες γραμμές πρέπει να ξεπλένονται μετά τη χορήγηση του Pemetrexed Fresenius Kabi.
- 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.
- Τα διαλύματα της πεμετρεξίδης είναι για μία χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν 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 εξαγγείωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγείωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την πεμετρεξίδη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τη φαρμακοκινητική της πεμετρεξίδης και λαμβάνοντας υπόψη τις *in vitro* μελέτες που υπέδειξαν ότι η πεμετρεξίδη εκκρίνεται ενεργά από τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3) και τις τιμές IC₅₀ για τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων, η PRAC θεωρεί ότι η αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ των αναστολέων αντλίας πρωτονίων και της πεμετρεξίδης είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν πεμετρεξίδη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την πεμετρεξίδη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) πεμετρεξίδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.