

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Krka 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Pemetrexed Krka 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Pemetrexed Krka 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πεμετρεξίδης (pemetrexed) (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταένυδρη).
Μετά την ανασύσταση (βλ. παράγραφο 6.6), κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδης.

Εκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 11 mg (0,48 mmol) νατρίου.

Pemetrexed Krka 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg πεμετρεξίδης (pemetrexed) (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταένυδρη).
Μετά την ανασύσταση (βλ. παράγραφο 6.6), κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδης.

Εκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 54 mg (2,35 mmol) νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).
Λυόφιλη πάστα ή κόνις χρώματος είτε λευκού έως υποκίτρινου ή πρασινοκίτρινου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Το Pemetrexed Krka 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 Krka 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 (βλ. παράγραφο 5.1).

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Pemetrexed Krka πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Δοσολογία

Η πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη

Η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Krka 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 εγχυόμενη για δύο ώρες, περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της πεμετρεξίδης, την πρώτη ημέρα 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 (βλ. επίσης την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες επί της δοσολογίας).

Η πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία

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

Σχήμα προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής

Για να μειωθεί η επίπτωση και η σοβαρότητα των δερματικών αντιδράσεων, πρέπει να χορηγείται 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 στόματος δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Για να μειωθεί η τοξικότητα, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη πρέπει επίσης να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν από στόματος φυλλικό οξύ ή ένα πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει φυλλικό οξύ (350 έως 1.000 μικρογραμμάρια) σε καθημερινή βάση. Πρέπει να ληφθούν τουλάχιστον πέντε δόσεις φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια των επτά ημερών που προηγούνται της πρώτης δόσης 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 (1.000 μικρογραμμάρια) την εβδομάδα που προηγείται της πρώτης δόσης 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 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 χημειοθεραπείας, απαιτείται οι ασθενείς να έχουν τις εξής μετρήσεις: ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC-absolute neutrophil count) πρέπει να είναι ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3 και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 100.000 κύτταρα/ mm^3 .

Η καθαρή κρεατινίνη 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 ασπαρτική 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.

Ρυθμίσεις δόσης

Οι ρυθμίσεις της δόσης 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 επαναφορά του ασθενή. Μετά την επαναφορά, οι ασθενείς πρέπει να επανυποβληθούν σε χημειοθεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των Πινάκων 1, 2 και 3, οι οποίες ισχύουν για χορήγηση του Pemetrexed Krka σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Πίνακας 1 – Πίνακας διαφοροποίησης δόσης για το Pemetrexed Krka (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Αιματολογικές τοξικότητες	
Ναδίρ ANC < 500/mm ³ και ναδίρ αιμοπεταλίων ≥ 50.000/mm ³	75% της προηγούμενης δόσης (τόσο για το Pemetrexed Krka όσο και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	75% της προηγούμενης δόσης (τόσο για το Pemetrexed Krka όσο και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ με αιμορραγία ^α , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	50% της προηγούμενης δόσης (τόσο για το Pemetrexed Krka όσο 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 για τον ορισμό αιμορραγίας ως ≥ Βαθμού 2 κατά CTC.	

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν μη αιματολογικές τοξικότητες ≥ Βαθμού 3 (εκτός της νευροτοξικότητας), η χορήγηση του Pemetrexed Krka πρέπει να ανασταλεί έως την υποχώρηση αυτών σε τιμή μικρότερη ή ίση με την τιμή προ της χορήγησης χημειοθεραπείας για το συγκεκριμένο ασθενή. Επανεναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Πίνακα 2.

Πίνακας 2 – Πίνακας διαφοροποίησης δόσης για το Pemetrexed Krka (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Μη αιματολογικές τοξικότητες ^{α, β}		
	Δόση Pemetrexed Krka (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 χρήζει εισαγωγής 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% της 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 ρύθμιση της δόσης για το Pemetrexed Krka και τη σισπλατίνη αναφέρεται στον Πίνακα 3. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί εάν εμφανιστεί νευροτοξικότητα Βαθμού 3 ή 4 στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Πίνακας 3 – Πίνακας διαφοροποίησης δόσης για το Pemetrexed Krka (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Νευροτοξικότητα		
Βαθμός κατά CTC^α	Δόση Pemetrexed Krka (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 Krka 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

Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης συγκριτικά με 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 Krka στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά στο κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα και στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

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

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει προσδιοριστεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των τιμών AST (SGOT), ALT (SGPT), ή της ολικής χολερυθρίνης και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της πεμετρεξίδης. Ωστόσο, 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 (με απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ή $> 5,0$ φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (με ηπατικές μεταστάσεις), δεν έχουν μελετηθεί συγκεκριμένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Pemetrexed Krka είναι για ενδοφλέβια χρήση. Το Pemetrexed Krka 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 Krka και για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του Pemetrexed Krka πριν τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πεμετρεξίδη δύναται να προκαλέσει καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών που εκδηλώνεται με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία (ή πανκυτταροπενία) (βλ. παράγραφο 4.8).

Η μυελοκαταστολή αποτελεί τη συνήθη δόσοπεριοριστική τοξικότητα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για εκδήλωση μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η πεμετρεξίδη δεν πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς έως ότου ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων (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 τη μέγιστη μη αιματολογική τοξικότητα, όπως παρατηρήθηκαν στον προηγούμενο κύκλο χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.2).

Παρατηρήθηκαν μικρότερη τοξικότητα καθώς και μείωση των αιματολογικών και των μη

αιματολογικών τοξικοτήτων Βαθμού 3/4, όπως ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία και λοίμωξη με ουδετεροπενία Βαθμού 3/4 όταν χορηγήθηκε, πριν από τη χημειοθεραπεία, αγωγή με φυλλικό οξύ και βιταμίνη B₁₂. Επομένως, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν φυλλικό οξύ και βιταμίνη B₁₂ ως μέτρο προφύλαξης για τη μείωση της τοξικότητας που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

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

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

Ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού 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 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού 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 (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί σοβαρά νεφρικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, με την πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Πολλοί από τους ασθενείς που εμφάνισαν τα συμπτώματα αυτά είχαν υποκείμενους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση νεφρικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της αφυδάτωσης ή της προϋπάρχουσας υπέρτασης ή του προϋπάρχοντος διαβήτη. Νεφρογενής άποιος διαβήτης και νεφρική σωληναριακή νέκρωση αναφέρθηκαν επίσης μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία με την πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Τα περισσότερα από αυτά τα συμβάματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή χορήγησης της πεμετρεξίδης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για οξεία σωληναριακή νέκρωση, μειωμένη νεφρική λειτουργία και για σημεία και 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 πεμετρεξίδης φάσης 2, 31 ασθενείς με συμπαγείς όγκους και με συλλογή υγρού στον τρίτο χώρο δεν παρουσίασαν καμία διαφορά στη δόση της πεμετρεξίδης όσον αφορά την κανονικοποιημένη συγκέντρωση στο πλάσμα ή την κάθαρση σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς συλλογή υγρού στον τρίτο χώρο. Συνεπώς, η παροχή υγρού του τρίτου χώρου πριν από τη θεραπεία με πεμετρεξίδη θα πρέπει να εξετάζεται, αλλά μπορεί να μην είναι και απαραίτητη.

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

Έχουν αναφερθεί, όχι συχνά, σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των εγκεφαλικών αγγειακών συμβαμάτων, κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη, κυρίως όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλο κυτταροτοξικό παράγοντα. Οι περισσότεροι ασθενείς, στους οποίους παρατηρήθηκαν τα συμβάματα αυτά, είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ανοσοκατασταλτική κατάσταση είναι συχνή σε καρκινοπαθείς. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η συγχορήγηση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

Η πεμετρεξίδη μπορεί να έχει γενετικά επιβλαβείς επιδράσεις. Πρέπει να συνιστάται στους άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, καθώς και για έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Συνιστάται η λήψη μέτρων αντισύλληψης ή η αποχή. Δεδομένης της πιθανότητας να προκληθεί μη αναστρέψιμη στειρότητα με τη θεραπεία πεμετρεξίδης, συνιστάται στους άνδρες να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Οι 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 (βλ. παράγραφο 4.6).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν 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 παραγόντων ακτινοευσθητοποίησης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναμνηστικής ακτινοβολίας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία πριν από εβδομάδες ή χρόνια.

Εκδοχα

Pemetrexed Krka 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Pemetrexed Krka 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 54 mg νατρίου ανά φιαλίδιο που ισοδυναμούν με 2,7% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

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 νεφροτοξικών ουσιών (π.χ., αμινογλυκοσίδες, διουρητικά της ανγκύλης, ενώσεις πλατίνης, κυκλοσπορίνη) θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε επιβράδυνση της κθάαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με τα φάρμακα αυτά. Η κθάαρση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες επίσης αποβάλλονται μέσω σωληναριακής απέκκρισης (π.χ., προβενεσίδη, πενικιλλίνη) θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε επιβράδυνση της κθάαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των ουσιών με την πεμετρεξίδη. Η κθάαρση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κθάαρση κρεατινίνης ≥ 80 ml/min), η λήψη υψηλών 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 κθάαρση της πεμετρεξίδης και συνεπώς να αυξήσει την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την πεμετρεξίδη. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ταυτόχρονα με την πεμετρεξίδη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κθάαρση κρεατινίνης ≥ 80 ml/min).

Σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κθάαρση κρεατινίνης από 45 έως 79 ml/min), η ταυτόχρονη χορήγηση πεμετρεξίδης με ΜΣΑΦ (π.χ., ιβουπροφαίνη) ή με υψηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να αποφεύγεται για 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλ. παράγραφο 4.4).

Λόγω του ότι δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με ΜΣΑΦ που έχουν

μεγαλύτερο χρόνο ημιζώης, όπως η πιροξικάμη ή η ροφεκοξιμπη, η ταυτόχρονη χορήγηση με πεμετρεξίδη σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση των ΜΣΑΦ είναι απαραίτητη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα, ειδικά για μυελοκαταστολή και γαστρεντερική τοξικότητα.

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

Αλληλεπιδράσεις κοινές για όλα τα κυτταροτοξικά φάρμακα

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

Ταυτόχρονη χορήγηση αντενδεικνυόμενη

Εμβόλιο κίτρινου πυρετού: Κίνδυνος θανατηφόρου γενικευμένης ασθένειας από τη χορήγηση του εμβολίου (βλ. παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη χορήγηση μη ενδεικνυόμενη

Ζώντα εξασθενημένα εμβόλια (εκτός του εμβολίου κίτρινου πυρετού, για το οποίο αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση): Κίνδυνος συστηματικής, ενδεχομένως θανατηφόρου, ασθένειας. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς που είναι ήδη ανοσοκατεσταλμένοι λόγω της υποκείμενης νόσου. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθεί ένα αδρανιστοποιημένο εμβόλιο, όπου αυτό διατίθεται (πολιομυελίτιδα) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης/ Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

Κύηση

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

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η πεμετρεξίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν μπορούν να αποκλειστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεδομένης της πιθανότητας να προκληθεί μη αναστρέψιμη στειρότητα με τη θεραπεία πεμετρεξίδης, συνιστάται στους άνδρες να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, πριν από την

έναρξη της χημειοθεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί 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 την πεμετρεξίδη, χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη θεραπεία, είναι μυελοκαταστολή που εκδηλώνεται ως αναμία, 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 την τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Κατάλογος 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. Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Η ακόλουθη σύμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας: πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$, πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παράσιτώσεις	Λοίμωξη ^a Φαρυγγίτιδα	Σηψαιμία ^b			Δερμο- υποδερματί- τιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Εμπύρετη ουδετεροπενία Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος	Πανκυτταροπε- νία	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία		

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Αναφυλακτική καταπληξία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχές της γεύσης Περιφερική κινητική νευροπάθεια Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη	Αγγειακό εγκεφαλικό συμβάν Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Ενδοκρανιακή αιμορραγία			
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα Ξηροφθαλμία Δακρύρροια αυξημένη Ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα Οίδημα βλεφάρου Νόσος της οφθαλμικής επιφάνειας				
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια Αρρυθμία	Στηθάγχη Έμφραγμα του μυοκαρδίου Στεφανιαία νόσος Υπερκοιλιακή αρρυθμία			
Αγγειακές διαταραχές			Περιφερική ισχαιμία ^γ			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Πνευμονική εμβολή Διάμεση πνευμονίτιδα ^{βδ}			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Στοματίτιδα Ανορεξία Έμετος Διάρροια Ναυτία	Δυσπεψία Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος	Αιμορραγία του ορθού Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Διάτρηση του εντέρου Οισοφαγίτιδα Κολίτιδα ^ε			

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη		Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Αποφολίδωση του δέρματος	Υπέρχρωση Κνησμός Πολύμορφο ερύθημα Αλωπεκία Κνίδωση		Ερύθημα	Σύνδρομο Stevens Johnson ^β Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^β Πεμφιγοειδές Δερματίτιδα πομφολυγώδης Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση Ερυθηματώδες οίδημα ^γ 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 της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Άλγος Οίδημα Θωρακικό άλγος Φλεγμονή βλεννογόνου				
Παρακλινικές εξετάσεις		γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Οισοφαγίτιδα από ακτινοβολία Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία	Φαινόμενο ανάκλησης		

^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. Αναμενόμενες επιπλοκές από υπερδοσολογία είναι η καταστολή του μυελού των οστών που εκδηλώνεται με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Επιπροσθέτως, ενδέχεται να παρατηρηθούν 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. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φυλλινικού ασβεστίου/φυλλινικού οξέος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με πεμετρεξίδη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ανάλογα φυλλινικού οξέος, κωδικός ATC: L01BA04.

Το Pemetrexed Krka (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 αναστολής της θυμιδικής συνθετάσης (TS), της διϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (DHFR) και της φορμυλοτρανσφοράσης του γλυκινυλικού ριβονουκλεοτιδίου (GARFT), τα οποία είναι τα βασικά, εξαρτώμενα του φυλλικού, ένζυμα που εμπλέκονται στην *εκ νέου* βιοσύνθεση των νουκλεοτιδίων της θυμιδίνης και της πουρίνης. Η πεμετρεξίδη μεταφέρεται εντός των κυττάρων τόσο μέσω του μεταφορέα του αναγωγικού φυλλικού όσο και μέσω των μεμβρανικών πρωτεϊνικών συστημάτων μεταφοράς που συνδέονται με το φυλλικό. Εντός του κυττάρου, η πεμετρεξίδη μετατρέπεται ταχέως και αποτελεσματικά σε πολυγλουταμικές μορφές μέσω του ενζύμου πολυγλουταμική συνθετάση. Οι πολυγλουταμικές μορφές παραμένουν εντός των κυττάρων και είναι ακόμα πιο ισχυροί αναστολείς της TS και της GARFT. Η μετατροπή σε πολυγλουταμικές μορφές είναι μία διαδικασία εξαρτώμενη από το χρόνο και τη συγκέντρωση που λαμβάνει χώρα εντός των καρκινικών κυττάρων και, σε μικρότερο βαθμό, στους φυσιολογικούς ιστούς. Οι πολυγλουταμικοί μεταβολίτες έχουν αυξημένο ενδοκυτταρικό χρόνο ημίσειας ζωής, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη διάρκεια δράσης της ουσίας στα κακοήγη κύτταρα.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μεσοθηλίωμα

Η EMPHACIS, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή Φάσης 3 μελέτη πεμετρεξίδης μαζί με σισπλατίνη έναντι μόνο σισπλατίνης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία, με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη

είχαν ένα κλινικά σημαντικό πλεονέκτημα διάμεσης επιβίωσης της τάξης των 2,8 μηνών συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο σισπλατίνη.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, προστέθηκαν στη θεραπεία των ασθενών συμπληρώματα χαμηλής δόσης φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ προκειμένου να μειωθεί η τοξικότητα. Η κύρια ανάλυση αυτής της μελέτης πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό όλων των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας και οι οποίοι έλαβαν ουσία της μελέτης (τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία). Μία ανάλυση υποομάδας πραγματοποιήθηκε σε 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 αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 5. Αποτελεσματικότητα πεμετρεξίδης και σισπλατίνης έναντι σισπλατίνης σε 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 με έλεγχο log rank ^α	0,020		0,051	
Διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη 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 με έλεγχο log rank ^α	0,001		0,008	
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας (μήνες) (95% CI)	4,6 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Τιμή-p με έλεγχο log rank ^α	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 με δοκιμασία Fisher exact ^α	< 0,001		< 0,001	
Συντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης.				
^α Η τιμή-p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.				
^β Στην ομάδα των πεμετρεξίδης/σισπλατίνης, ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία (N=225) και ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα (N=167).				

Καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα κλινικά σημαντικά συμπτώματα (άλγος και δύσπνοια) που σχετίζονται με το κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα στην ομάδα των πεμετρεξίδης/σισπλατίνης (212 ασθενείς) έναντι της ομάδας μονοθεραπείας με σισπλατίνη (218 ασθενείς), με τη χρήση της Κλίμακας Εκτίμησης Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα (Lung Cancer Symptom Scale). Επίσης παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας. Ο διαχωρισμός μεταξύ των ομάδων θεραπείας επιτεύχθηκε με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας στην ομάδα των πεμετρεξίδης/σισπλατίνης και την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου 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. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 14,1%.

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

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού Φάσης 3 μελέτη πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, έδειξε διάμεσους χρόνους επιβίωσης της τάξης των 8,3 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας [ITT], N=283) και των 7,9 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη (ITT, N=288). Η προηγούμενη χημειοθεραπεία δεν περιελάμβανε πεμετρεξίδη. Η ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του NSCLC στο αποτέλεσμα της θεραπείας επί της συνολικής επιβίωσης έδειξε υπεροχή της πεμετρεξίδης έναντι της ντοσεταξέλης εκτός από τις περιπτώσεις όπου 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 παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δύο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα από μία ξεχωριστή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη Φάσης 3, υποδηλώνουν πως τα δεδομένα αποτελεσματικότητας (συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου) για την πεμετρεξίδη είναι παρόμοια 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 πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης στον NSCLC – πληθυσμός ITT

	Πεμετρεξίδη	Ντοσεταξέλη
Χρόνος επιβίωσης (μήνες) • Διάμεσος (m) • 95% CI για τον 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 εξέλιξης νόσου (μήνες) • Διάμεσος • HR (95% CI)	(N=283) 2,9	(N=288) 2,9
	0,97 (0,82-1,16)	
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας (μήνες) • Διάμεσος • HR (95% CI)	(N=283) 2,3	(N=288) 2,1
	0,84 (0,71-0,997)	
Ανταπόκριση (π. 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
Συνοπτογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = σχετικός κίνδυνος, ITT (Intent to Treat) = πρόθεση θεραπείας, N = μέγεθος συνολικού πληθυσμού.		

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

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού Φάσης 3 μελέτη πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι γεμισιταβίνης σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό (σταδίου IIIb ή IV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) έδειξε ότι η θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας [ITT], N=862) πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο της

μελέτης και έδειξε παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με τη θεραπεία με γεμισταβίνη και σισπλατίνη (ITT, N=863) όσον αφορά τη συνολική επιβίωση (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (HR) 0,94, 95% CI = 0,84-1,05). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν σε αυτή τη μελέτη είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG βαθμού 0 ή 1.

Η κύρια ανάλυση 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 κατώτερότητα του συνδυασμού AC έναντι του GC.

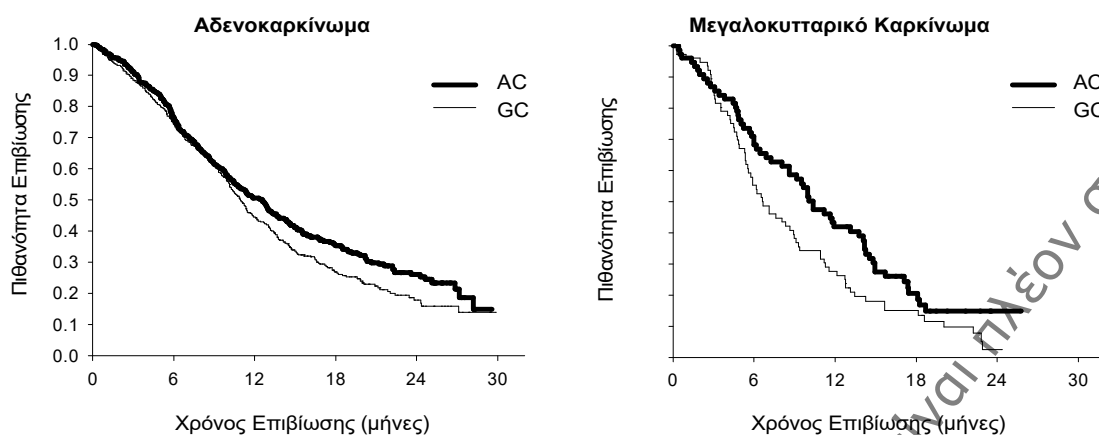
Η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (EEEN) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας: η διάμεση EEEN ήταν 4,8 μήνες για την πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη, έναντι 5,1 μήνες για τη γεμισταβίνη σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (HR) 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 τη σισπλατίνη έναντι 28,2% (95% CI=25,0-31,4) για τη γεμισταβίνη σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη. Τα δεδομένα της EEEN επιβεβαιώθηκαν μερικώς από μια ανεξάρτητη αξιολόγηση (400/1.725 ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για έλεγχο).

Η ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) επί της συνολικής επιβίωσης κατέδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση ανάλογα με την ιστολογία, βλ. τον πίνακα κατωτέρω.

Πίνακας 7. Αποτελεσματικότητα πεμετρεξίδης + σισπλατίνης έναντι γεμισταβίνης + σισπλατίνης στη θεραπεία πρώτης γραμμής του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα – πληθυσμός ITT και ιστολογικές υποομάδες

Πληθυσμός ITT και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση σε μήνες (95% CI) ^a				Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI)	Τιμή-p υπεροχής
	Πεμετρεξίδη + Σισπλατίνη		Γεμισταβίνη + Σισπλατίνη			
Πληθυσμός ITT (N=1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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 καρκίνωμα (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 (Intent to Treat) = πρόθεση θεραπείας, N = μέγεθος συνολικού πληθυσμού.						
^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 τύπο



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

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδα και σισπλατίνη χρειάστηκαν λιγότερες μεταγγίσεις (16,4% έναντι 28,9%, $p < 0,001$), λιγότερες μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων, (16,1% έναντι 27,3%, $p < 0,001$) και λιγότερες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων (1,8% έναντι 4,5%, $p=0,002$). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς χρειάστηκαν χαμηλότερη ποσότητα ερυθροποιητίνης/δαρβοποιητίνης (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%, $p=0,021$).

Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), θεραπεία συντήρησης

JMEN

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (JMEN), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδα σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (N=441) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (N=222) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιελάμβανε Σισπλατίνη ή Καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με Γεμισταβίνη, Πακλιταξέλη ή Ντοσεταξέλη. Η διπλή θεραπεία πρώτης γραμμής που περιείχε πεμετρεξίδα δεν συμπεριελήφθηκε. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος σε αυτή τη μελέτη είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG βαθμού 0 ή 1. Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία συντήρησης μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια υπολογίστηκαν από τη στιγμή της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν 5 κύκλους (διάμεσος τιμή) θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδα και 3,5 κύκλους με εικονικό φάρμακο. Συνολικά 213 ασθενείς (48,3%) ολοκλήρωσαν ≥ 6 κύκλους θεραπείας και συνολικά 103 ασθενείς (23,4%) ολοκλήρωσαν ≥ 10 κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδα.

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον τελικό της σημείο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης εξέλιξης νόσου (EEEN) στην ομάδα της πεμετρεξίδης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (N=581, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη αξιολόγηση, διάμεσος χρόνος 4,0 και 2,0 μήνες, αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος = 0,60, 95% CI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Η ανεξάρτητη αξιολόγηση των απεικονιστικών εξετάσεων των ασθενών επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την EEEN. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) του συνολικού πληθυσμού (N=663) ήταν 13,4 μήνες για την ομάδα της πεμετρεξίδης και 10,6 μήνες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σχετικός κίνδυνος = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95, $p=0,01192$).

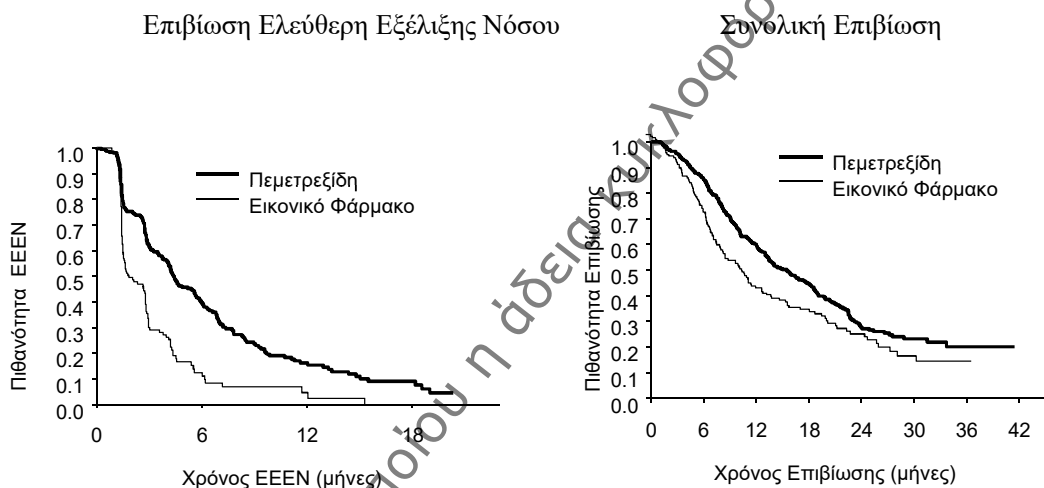
Όπως και στις άλλες μελέτες με πεμετρεξίδα έτσι και στη μελέτη JMEN παρατηρήθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Για ασθενείς με NSCLC εκτός εκείνων όπου τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν

ιστολογικά (N=430, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη αξιολόγηση), η διάμεση EEEEN ήταν 4,4 μήνες για την ομάδα της πεμετρεξίδης και 1,8 μήνες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σχετικός κίνδυνος = 0,47 (95% CI=0,37-0,60, p=0,00001). Η διάμεση OS για ασθενείς με NSCLC εκτός εκείνων όπου τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (N=481) ήταν 15,5 μήνες για την ομάδα της πεμετρεξίδης και 10,3 μήνες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σχετικός κίνδυνος = 0,70 (95% CI=0,56-0,88, p=0,002). Συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγικής φάσης, η διάμεση OS για ασθενείς με NSCLC εκτός εκείνων όπου τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά, ήταν 18,6 μήνες για την ομάδα της πεμετρεξίδης και 13,6 μήνες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σχετικός κίνδυνος = 0,71 (95% CI=0,56-0,88, p=0,002).

Τα αποτελέσματα όσον αφορά την EEEEN και την OS σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογία δεν υποδήλωσαν πλεονέκτημα για την πεμετρεξίδα έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Εντός των ιστολογικών υποομάδων δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης.

JMEN: Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (EEEN) και τη συνολική επιβίωση (OS) με πεμετρεξίδα έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός των περιπτώσεων όπου κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα:



PARAMOUNT

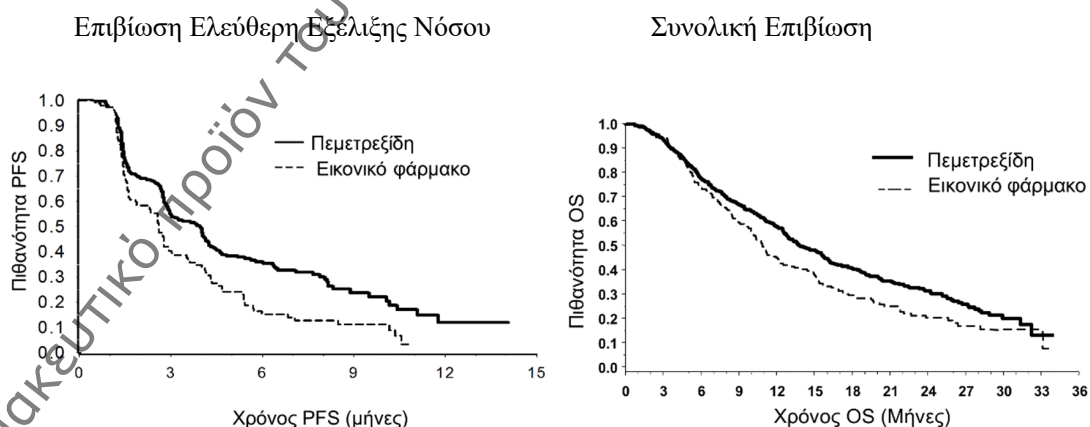
Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (PARAMOUNT), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συνέχισης της θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδα σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (N=359) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (N=180) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων όπου τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά και δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους θεραπείας πρώτης γραμμής που περιελάμβανε πεμετρεξίδα σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Από τους 939 ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδα σε συνδυασμό με σισπλατίνη, 539 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδα 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 πεμετρεξίδα και σισπλατίνη. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία συντήρησης έπρεπε να έχουν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG βαθμού 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της εισαγωγικής θεραπείας με πεμετρεξίδα και σισπλατίνη μέχρι την αρχή της θεραπείας συντήρησης ήταν 2,96 μήνες τόσο στην ομάδα της πεμετρεξίδης όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. 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 4 κύκλους (διάμεσος τιμή) θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδα και 4 κύκλους με εικονικό φάρμακο. Συνολικά 169 ασθενείς

(47,1%) ολοκλήρωσαν ≥ 6 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη που αντιστοιχούν σε τουλάχιστον 10 συνολικούς κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον τελικό της σημείο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (EEEN) στην ομάδα της πεμετρεξίδης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (N=472, πληθυσμός υπο ανεξάρτητη αξιολόγηση, διάμεσος χρόνος 3,9 και 2,6 μήνες, αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος = 0,64, 95% CI=0,51-0,81, $p=0,0002$). Η ανεξάρτητη αξιολόγηση των απεικονιστικών εξετάσεων των ασθενών επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την EEEN. Για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, σύμφωνα με τους ερευνητές η διάμεση επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (EEEN) που μετρήθηκε από την έναρξη της εισαγωγικής θεραπείας πρώτης γραμμής με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη, ήταν 6,9 μήνες για την ομάδα της πεμετρεξίδης και 5,6 μήνες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος = 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 του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά τη συνολική επιβίωση (διάμεσος χρόνος 13,9 μήνες έναντι 11,0 μηνών, σχετικός κίνδυνος = 0,78, 95% CI=0,64-0,96, $p=0,0195$). Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης επιβίωσης, 28,7% των ασθενών στην ομάδα της πεμετρεξίδης ήταν εν ζωή ή δεν κατέστη εφικτή η επικοινωνία μαζί τους έναντι του 21,7% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η σχετική επίδραση της θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν ομοιόμορφη σε όλες τις υποομάδες (περιλαμβανομένων του σταδίου της νόσου, της ανταπόκρισης στην εισαγωγική θεραπεία, της κατάστασης απόδοσης κατά ECOG, του καπνίσματος, του φύλου, της ιστολογίας και της ηλικίας) και παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στις μη προσαρμοσμένες OS και PFS (EEEN) αναλύσεις. Τα ποσοστά επιβίωσης του 1^{ου} και του 2^{ου} έτους για τους ασθενείς στην ομάδα της πεμετρεξίδης ήταν 58% και 32% αντίστοιχα, συγκριτικά με το 45% και 21% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Από την έναρξη της εισαγωγικής θεραπείας πρώτης γραμμής με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα της πεμετρεξίδης και 14,0 μήνες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος = 0,78, 95% CI=0,64-0,96). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά τη μελέτη ήταν 64,3% για τους ασθενείς στην ομάδα της πεμετρεξίδης και 71,7% για τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

PARAMOUNT: Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (PFS) και τη Συνολική Επιβίωση (OS) για τη συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός των περιπτώσεων όπου κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (όπως υπολογίσθηκαν από την τυχαιοποίηση)



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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης έπειτα από χορήγηση μονοθεραπείας έχουν αξιολογηθεί σε 426 καρκινοπαθείς με διάφορες μορφές συμπαγών όγκων, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 838 mg/m² εγχυόμενες για περίοδο 10 λεπτών. Η πεμετρεξίδα έχει όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 9 l/m². Μελέτες *in vitro* δεικνύουν ότι η πεμετρεξίδα συνδέεται κατά 81% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η σύνδεση αυτή δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας διαφόρων βαθμών. Η πεμετρεξίδα υφίσταται περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Η πεμετρεξίδα αποβάλλεται κυρίως στα ούρα, με το 70% έως 90% της χορηγηθείσας δόσης να ανακτάται αμετάβλητο στα ούρα, εντός του πρώτου 24ώρου από τη χορήγηση. Οι μελέτες *in vitro* δεικνύουν ότι η πεμετρεξίδα εκκρίνεται ενεργά από το OAT3 (μεταφορέας οργανικών ανιόντων).

Η ολική συστηματική κάθαρση της πεμετρεξίδης είναι 91,8 ml/min και ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από το πλάσμα είναι 3,5 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 90 ml/min). Η διακύμανση μεταξύ ασθενών ως προς την κάθαρση είναι μετρίου βαθμού περίπου 19,3 %. Η ολική συστηματική έκθεση (AUC) της πεμετρεξίδης και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα αυξάνουν αναλογικά με τη χορηγούμενη δόση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης παραμένουν σταθερές κατά τη χορήγηση πολλαπλών κύκλων θεραπείας.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση πεμετρεξίδης σε θηλυκούς ποντικούς που κυκλοφορούσαν προκάλεσε μειωμένη βιωσιμότητα εμβρύου, μείωση σωματικού βάρους εμβρύου, ατελή οστεοποίηση ορισμένων σκελετικών δομών και λυκόστομα.

Η χορήγηση πεμετρεξίδης σε αρσενικούς ποντικούς είχε ως αποτέλεσμα τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα που χαρακτηρίζεται από μειωμένα ποσοστά γονιμότητας και ατροφία όρχεων. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε κνηστιατικούς σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε πεμετρεξίδα με ενδοφλέβια εφάπαξ (bolus) ένεση για 9 μήνες, παρατηρήθηκαν ευρήματα στους όρχεις (εκφύλιση/νέκρωση του σπερματικού επιθηλίου). Αυτό υποδηλώνει ότι η πεμετρεξίδα ενδέχεται να είναι επιβλαβής για την ανδρική γονιμότητα. Δεν μελετήθηκε ενδεχόμενη επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών.

Η πεμετρεξίδα δεν ήταν μεταλλαξιογόνος μήτε στην *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής εκτροπής σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρηκιδών, μήτε στη δοκιμασία Ames. Έχει δείχθει ότι η πεμετρεξίδα έχει κλαστογόνο δράση στην *in vitro* δοκιμασία με μικροπυρήνες ποντικού.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την εκτίμηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της πεμετρεξίδης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH) (E524)

6.2 Ασυμβατότητες

Η πεμετρεξίδα έχει φυσική ασυμβατότητα με διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γαλακτικού ενέσιμου διαλύματος Ringer και του ενέσιμου διαλύματος Ringer. Ελλείψει άλλων μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν

πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια

Ανασυσταμένο και αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση των ανασυσταμένων διαλυμάτων έγχυσης πεμετρεξίδης έχουν καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C (και στους 25°C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες φύλαξης προ της χρήσης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Pemetrexed Krka 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο των 10 ml (διαφανής ύαλος τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο και πώμα από αλουμίνιο με αποσπώμενο τμήμα από πολυπροπυλένιο (που φέρει την ανάγλυφη ένδειξη "FLIP OFF"): περιέχει 100 mg πεμετρεξίδης.

Διατίθεται συσκευασία του 1 φιαλιδίου σε κουτί.

Pemetrexed Krka 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο των 50 ml (διαφανής ύαλος τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο και πώμα από αλουμίνιο με αποσπώμενο τμήμα από πολυπροπυλένιο (που φέρει την ανάγλυφη ένδειξη "FLIP OFF"): περιέχει 500 mg πεμετρεξίδης.

Διατίθεται συσκευασία του 1 φιαλιδίου σε κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

1. Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραιώσης της πεμετρεξίδης για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.

2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Krka. Κάθε φιαλίδιο των 100 mg περιέχει περίσσεια πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.

3. Pemetrexed Krka 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Τα φιαλίδια των 100 mg πρέπει να ανασυσταθούν με 4,2 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύψει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδα 25 mg/ml.

Pemetrexed Krka 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Τα φιαλίδια των 500 mg πρέπει να ανασυσταθούν με 20 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύψει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδα 25 mg/ml.

Ανακινείτε απαλά κάθε φιαλίδιο μέχρι η κόνις να διαλυθεί πλήρως. Το διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές και με χρώμα που ποικίλλει από άχρωμο έως κίτρινο ή πρασινοκίτρινο, χωρίς αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα του προϊόντος. Το pH του ανασυσταμένου διαλύματος είναι μεταξύ 6,6 και 7,8. Απαιτείται περαιτέρω αραιώση.

4. Ο κατάλληλος όγκος του ανασυσταμένου διαλύματος πεμετρεξίδης πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως τα 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χωρίς συντηρητικό, και να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.

5. Τα διαλύματα έγχυσης πεμετρεξίδης που προετοιμάζονται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες είναι συμβατά με τις συσκευές χορήγησης και τους σάκκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη.

6. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά για παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν αιωρούμενα σωματίδια, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.

7. Τα διαλύματα πεμετρεξίδης είναι μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Προφυλάξεις κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση

Όπως συμβαίνει και με άλλους δυνητικά τοξικούς αντικαρκινικούς παράγοντες, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων έγχυσης πεμετρεξίδης. Συνιστάται η χρήση γαντιών. Εάν το διάλυμα πεμετρεξίδης έλθει σε επαφή με το δέρμα, να πλύνετε αμέσως και σχολαστικά την περιοχή του δέρματος με σαπούνι και νερό. Εάν το διάλυμα πεμετρεξίδης έλθει σε επαφή με βλεννογόνους, να ξεπλύνετε σχολαστικά με νερό. Η πεμετρεξίδη δεν είναι φλυκταινώδης παράγοντας. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγείωση πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με την κατά τόπους συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται σε άλλους μη φλυκταινώδεις παράγοντες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαΐου 2018

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) 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(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Σλοβενία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ 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 διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Krka 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πεμετρεξίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταένυδρη). Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου (E524).
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

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

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

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

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1283/001

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

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pemetrexed Krka 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πεμετρεξίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταένυδρη). Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου (E524).
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

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

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

7. ΆΛΛΗ(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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1283/002

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**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

Pemetrexed Krka 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
πεμετρεξίδη

IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

100 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

KRKA

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

Pemetrexed Krka 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
πεμετρεξίδη

IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

500 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

KRKA

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Pemetrexed Krka 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Pemetrexed Krka 500 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πεμετρεξίδιο (pemetrexed)

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

1. Τι είναι το Pemetrexed Krka και ποια είναι η χρήση του

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

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

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

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

Το Pemetrexed Krka είναι επίσης θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί μετά από άλλη αρχική χημειοθεραπεία που έχει χρησιμοποιηθεί.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Krka

Μην χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Krka

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πεμετρεξίδιο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν θηλάζετε, πρέπει να διακόψετε το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Pemetrexed Krka.
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 πριν πάρετε το Pemetrexed Krka.

Εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν προβλήματα με τους νεφρούς σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή

στον νοσοκομειακό φαρμακοποιό, καθώς ενδέχεται να μην μπορείτε να πάρετε το Pemetrexed Krka.

Πριν από κάθε έγχυση θα λαμβάνονται δείγματα του αίματός σας, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν έχετε επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία και να ελεγχθεί ότι έχετε αρκετά αιμοσφαίρια, ώστε να πάρετε το Pemetrexed Krka. 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 πολύ χαμηλές. Εάν ταυτόχρονα λαμβάνετε σισπλατίνη, ο γιατρός σας θα διασφαλίσει ότι έχετε ενυδατωθεί επαρκώς και ότι έχετε λάβει την κατάλληλη θεραπεία πριν και μετά τη λήψη της σισπλατίνης, ώστε να προληφθεί ο έμετος. Εάν έχετε υποβληθεί ή σκοπεύετε να υποβληθείτε σε ακτινοθεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς μπορεί να υπάρξει πρόωμη ή καθυστερημένη αντίδραση ακτινοβολίας με το Pemetrexed Krka. Εάν έχετε πρόσφατα εμβολιαστεί, ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε συνδυασμό με το Pemetrexed Krka.

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

Εάν υπάρχει συσσώρευση υγρού γύρω από τους πνεύμονές σας, ο γιατρός σας ίσως κρίνει απαραίτητο να παροχετεύσει (αφαιρέσει) το υγρό αυτό, πριν σας χορηγήσει το Pemetrexed Krka.

Παιδιά και εφήβοι

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 Krka

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο για την ανακούφιση του πόνου ή για την αντιμετώπιση φλεγμονής (πρήξιμο), όπως τα φάρμακα που ονομάζονται “μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)”, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που αγοράζετε χωρίς συνταγή γιατρού (όπως η ιβουπροφαίνη). Διατίθενται διάφορα προϊόντα ΜΣΑΦ στην αγορά με διαφορετική διάρκεια δράσης. Με βάση την προγραμματισμένη ημερομηνία έγχυσης του Pemetrexed Krka και/ή την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σας, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει ποια φάρμακα μπορείτε να παίρνετε και πότε μπορείτε να τα παίρνετε. Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, να σας επιβεβαιώσουν, εάν κάποιο από τα φάρμακά σας ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ. Ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που πήρατε χωρίς 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 Krka πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους ενδεχόμενους κινδύνους από τη λήψη του Pemetrexed Krka κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Krka 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 Krka.

Γονιμότητα

Συνιστάται στους άνδρες να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία με Pemetrexed Krka και κατά συνέπεια θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pemetrexed Krka 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 Krka μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα τεκνοποίησης σας. Συζητήστε με το γιατρό σας για να αναζητήσετε οδηγίες σχετικά με τη φύλαξη σπέρματος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Pemetrexed Krka μπορεί να σας προκαλέσει αίσθημα κόπωσης. Να προσέχετε κατά την οδήγηση οχήματος ή κατά το χειρισμό μηχανημάτων.

Το Pemetrexed Krka περιέχει νάτριο

Το Pemetrexed Krka 100 mg περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Το Pemetrexed Krka 500 mg περιέχει 54 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέσιου αλάτος) ανά φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 2,7% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pemetrexed Krka

Η συνιστώμενη δόση του Pemetrexed Krka είναι 500 χιλιοστόγραμμα για κάθε τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας του σώματός σας. Το ύψος και το βάρος σας μετρούνται για τον υπολογισμό της επιφάνειας του σώματός σας. Ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει την επιφάνεια του σώματός σας για να υπολογίσει την κατάλληλη δόση για εσάς. Η δόση αυτή μπορεί να τροποποιηθεί, ή η χορήγηση της θεραπείας μπορεί να καθυστερήσει ανάλογα με τα αποτελέσματα των γενικών εξετάσεων αίματος και τη γενική σας κατάσταση. Ο νοσοκομειακός φαρμακοποιός, ο νοσοκόμος ή ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσουν την ανάμιξη της κόνεως του Pemetrexed Krka με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), πριν σας χορηγηθεί το διάλυμα.

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

Όταν το Pemetrexed Krka χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη:

Ο γιατρός ή ο νοσοκομειακός φαρμακοποιός 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 Krka. Η έγχυση της σισπλατίνης διαρκεί περίπου 2 ώρες.

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

Πρόσθετα φάρμακα:

Κορτικοστεροειδή: ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει δισκία στεροειδών (ισοδύναμα με 4 χιλιοστόγραμμα δεξαμεθαζόνης δύο φορές την ημέρα), τα οποία θα πρέπει να πάρετε την προηγούμενη, την ίδια και την επόμενη ημέρα από τη θεραπεία με Pemetrexed Krka. 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 πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει και φυλλικό οξύ (350 έως 1.000 μικρογραμμάρια), το οποίο πρέπει να παίρνετε μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Pemetrexed Krka. Θα πρέπει να πάρετε τουλάχιστον 5 δόσεις φυλλικού οξέος κατά τις επτά προηγούμενες ημέρες από την πρώτη δόση του Pemetrexed Krka. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φυλλικό οξύ για 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Pemetrexed Krka. Θα σας χορηγηθεί επίσης μια ένεση βιταμίνης B₁₂ (1.000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από τη χορήγηση του Pemetrexed Krka και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες περίπου (διάστημα που αντιστοιχεί σε 3 κύκλους θεραπείας με Pemetrexed Krka). Η βιταμίνη B₁₂ και το φυλλικό οξύ χορηγούνται με σκοπό να μειωθούν οι πιθανές 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 εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Πυρετό ή λοίμωξη (συχνή ή πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια αντιστοίχως): εάν έχετε πυρετό 38°C ή υψηλότερο, εφίδρωση ή άλλα σημεία λοίμωξης (καθώς ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας μπορεί να είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό, 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 (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) ή να έχετε ταχυκαρδία (όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια).
- Εάν έχετε πόνο, κοκκίνισμα, πρήξιμο ή πληγές στο στόμα σας (πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια).
- Αλλεργική αντίδραση: εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα (πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) / αίσθημα καύσου ή μυρμηκίασης (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια), ή πυρετό (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια). Σπανίως, οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε σοβαρό εξάνθημα ή φαγούρα ή φλύκταινες (σύνδρομο Stevens-Johnson ή Τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Εάν εμφανίσετε κόπωση, τάση λιποθυμίας, εάν λαχανιάζετε εύκολα ή έχετε ωχρή όψη (καθώς μπορεί να έχετε χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη από το φυσιολογικό, 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 (καθώς 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 συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) (μπορεί να είναι ένδειξη θρόμβου αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων).

Ανεπιθύμητες ενέργειες του Pemetrexed Krka 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 (κάπωση)

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 (απίσχυανση)

κυρίως στα άνω και στα κάτω άκρα

Βλάβη αισθητικών νεύρων που μπορεί να προκαλέσει απώλεια της αισθητικότητας, καυστικό πόνο και αστάθεια στο βάδισμα

Ζάλη

Φλεγμονή ή οίδημα του επιπεφυκότα (η μεμβράνη που επενδύει τα βλέφαρα και καλύπτει το λευκό του ματιού)

Ξηροφθαλμία

Υγρά μάτια

Ξηρότητα του επιπεφυκότα (η μεμβράνη που επενδύει τα βλέφαρα και καλύπτει το λευκό του ματιού) και του κερατοειδούς (το διάφανο κάλυμμα μπροστά από την ίριδα και την κόρη)

Οίδημα (πρήξιμο) των βλεφάρων

Οφθαλμική διαταραχή με ξηρότητα, σκίσιμο, ερεθισμό και/ή πόνο

Καρδιακή προσβολή (Κατάσταση που επηρεάζει την ικανότητα του καρδιακού μυός να λειτουργεί σαν αντλία)

Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός

Δυσπεψία

Δυσκοιλιότητα

Κοιλιακό άλγος

Ήπαρ: αύξηση των χημικών ουσιών στο αίμα που παράγονται από το ήπαρ

Αυξημένος χρωματισμός του δέρματος

Φαγούρα στο δέρμα

Εξάνθημα στο σώμα όπου το κάθε σημάδι μοιάζει με το μάτι ενός ταύρου

Απώλεια τριχών

Κνίδωση

Διακοπή της νεφρικής λειτουργίας

Μειωμένη λειτουργία των νεφρών

Πυρετός

Άλγος (πόνος)

Περίσσεια υγρών στο σώμα, που προκαλούν πρήξιμο (οίδημα)

Πόνος στο στήθος

Φλεγμονή και εξέλκωση των βλεννογόνων υμένων που επενδύουν το πεπτικό σύστημα

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

Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Τύπος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όταν μια αρτηρία του εγκεφάλου είναι φραγμένη

Αιμορραγία μέσα στο κρανίο

Στηθάγχη (Θωρακικό άλγος που προκαλείται από μειωμένη ροή αίματος στην καρδιά)

Καρδιακό επεισόδιο

Στένωση ή αποκλεισμός των στεφανιαίων αρτηριών

Αυξημένος καρδιακός ρυθμός

Ανεπαρκής κατανομή αίματος στα άκρα

Αποκλεισμός μιας εκ των πνευμονικών αρτηριών στους πνεύμονές σας

Φλεγμονή και ουλή του εσωτερικού των πνευμόνων με αναπνευστικά προβλήματα

Αποβολή έντονου κόκκινου αίματος από τον πρωκτό

Αιμορραγία στον γαστρεντερικό σωλήνα

Ρήξη του εντέρου

Φλεγμονή του εσωτερικού στρώματος του οισοφάγου

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

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

Φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλείται από ακτινοθεραπεία

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Καταστροφή των ερυθροκυττάρων

Αναφυλακτικό σοκ (σοβαρή αλλεργική αντίδραση)

Φλεγμονώδης κατάσταση του ήπατος

Ερυθρότητα του δέρματος

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

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

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών

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

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

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

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

Ευθραυστότητα του δέρματος, φλύκταινες και διαβρώσεις και δερματικές ουλές

Ερυθρότητα, άλγος και πρήξιμο κυρίως στα κάτω άκρα

Φλεγμονή του δέρματος και του υποδόριου λίπους (ψευδοκυτταρίτιδα)

Φλεγμονή του δέρματος (δερματίτιδα)

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

Σημεία με έντονη φαγούρα

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

Εμφάνιση διαβήτη κυρίως λόγω της παθολογίας των νεφρών

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

Μπορεί να εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα και/ή τις καταστάσεις αυτές. Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, όταν αρχίσετε να παρουσιάζετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ανησυχείτε για κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, απευθυνθείτε στον 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 Krka

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

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί μετά το EXP/ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση των ανασυσταμένων διαλυμάτων έγχυσης πεμετρεξίδης έχουν καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C (και στους 25°C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες φύλαξης προ της χρήσης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.

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 Krka

- Η δραστική ουσία είναι η πεμετρεξίδη.
Pemetrexed Krka 100 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πεμετρεξίδης (ως δινατριούχος πεμετρεξίδη ημιπενταένυδρη). Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδης.
Pemetrexed Krka 500 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg πεμετρεξίδης (ως δινατριούχος πεμετρεξίδη ημιπενταένυδρη). Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH), υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH) (E524). Βλ. παράγραφο 2 «Το Pemetrexed Krka περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Pemetrexed Krka και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pemetrexed Krka είναι μία κόνις για πυκνό σκεύασμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα). Είναι μία λυόφιλη πάστα ή κόνις χρώματος είτε λευκού έως υποκίτρινου ή πρασινοκίτρινου.

Το Pemetrexed Krka διατίθεται σε διαφανή γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν είτε 100 mg ή 500 mg πεμετρεξίδης. Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0) 8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Τηλ: + 30 210 0101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

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 επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.

1. Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραιώσης της πεμετρεξίδης για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Pemetrexed Krka. Κάθε φιαλίδιο των 100 mg περιέχει περίσσεια πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.
3. Pemetrexed Krka 100 mg:
Κάθε φιαλίδιο των 100 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 4,2 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύψει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.

Pemetrexed Krka 500 mg:

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

Ανακινείστε απαλά κάθε φιαλίδιο μέχρι η κόνις να διαλυθεί πλήρως. Το διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές και με χρώμα που ποικίλλει από άχρωμο έως κίτρινο ή πρασινοκίτρινο, χωρίς αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα του προϊόντος. Το pH του ανασυσταμένου διαλύματος είναι μεταξύ 6,6 και 7,8. Απαιτείται περαιτέρω αραίωση.

4. Ο κατάλληλος όγκος του ανασυσταμένου διαλύματος πεμετρεξίδης πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως τα 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χωρίς συντηρητικό, και να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
5. Τα διαλύματα έγχυσης πεμετρεξίδης που προετοιμάζονται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες είναι συμβατά με τις συσκευές χορήγησης και τους σάκκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη. Η πεμετρεξίδη είναι μη συμβατή με διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γαλακτικού ενέσιμου διαλύματος Ringer και του ενέσιμου διαλύματος Ringer.
6. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά για παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν αιωρούμενα σωματίδια, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.
7. Τα διαλύματα πεμετρεξίδης είναι μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Προφυλάξεις κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση

Όπως συμβαίνει και με άλλους δυνητικά τοξικούς αντικαρκινικούς παράγοντες, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων έγχυσης πεμετρεξίδης. Συνιστάται η χρήση γαντιών. Εάν το διάλυμα πεμετρεξίδης έλθει σε επαφή με το δέρμα, να πλύνετε αμέσως και σχολαστικά την περιοχή του δέρματος με σαπούνι και νερό. Εάν το διάλυμα πεμετρεξίδης έλθει σε επαφή με βλεννογόνους, να ξεπλύνετε σχολαστικά με νερό. Η πεμετρεξίδη δεν είναι φλυκταινώδης παράγοντας. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγείωση πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με την κατά τόπους συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται σε άλλους μη φλυκταινώδεις παράγοντες.