

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CIAMBRA 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 11 mg νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λυόφιλη κόνις λευκού έως υπόλευκου χρώματος.

Το pH του ανασυσταμένου διαλύματος είναι ανάμεσα στο 6.6 και 7.8

Η ωσμωτικότητα του ανασυσταμένου διαλύματος είναι 230-270 mOsmol/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακήθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Το CIAMBRA σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για την θεραπεία ασθενών, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, με ανεγχείρητο κακήθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα.

Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το CIAMBRA 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 CIAMBRA ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης, ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-κυτταρικό 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 CIAMBRA 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 CIAMBRA πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χορήγηση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Δοσολογία:

Το CIAMBRA σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη

Η συνιστώμενη δόση του CIAMBRA 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 επιφάνεια σώματος, και εγχύεται για δυο ώρες, περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της πεμετρεξίδης την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντι-εμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλέπε επίσης την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες δοσολογίας).

Το CIAMBRA ως μονοθεραπεία

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του CIAMBRA 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 επόμενη ημέρα από την 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 μια ενδομυϊκή ένεση βιταμίνης B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και κατόπιν μια φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B₁₂ μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με τη πεμετρεξίδη.

Παρακολούθηση ασθενών

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πεμετρεξίδη πρέπει να παρακολουθούνται πριν από κάθε δόση, με μια 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 ≥ 1500 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 αλαμίνης (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 CIAMBRA σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το CIAMBRA (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 (για το CIAMBRA και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	75% της προηγούμενης δόσης (για το CIAMBRA και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ με αιμορραγία ^α , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	50% της προηγούμενης δόσης (για το CIAMBRA 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 CIAMBRA 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.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το CIAMBRA (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη – Μη- Αιματολογικές τοξικότητες^{α,β}		
	Δόση CIAMBRA (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 CIAMBRA και τη σισπλατίνη αναφέρεται στον Πίνακα 3. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί εάν εμφανισθεί νευροτοξικότητα Βαθμού 3 ή 4, στους συγκεκριμένους ασθενείς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το CIAMBRA (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη – Νευροτοξικότητα		
Βαθμός κατά CTC^α	Δόση CIAMBRA (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 CIAMBRA 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.

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 CIAMBRA στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά το κακόηθες μεσοθηλίωμα 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, 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 45ml/min, επομένως δεν συνιστάται η χρήση της πεμετρεξίδης στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει ακόμα 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 $> 1,5$ φορά 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:

Βλέπε παράγραφο 6.6 για τις προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν τον χειρισμό ή τη χορήγηση του CIAMBRA.

Το CIAMBRA πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Για τις οδηγίες για την ανασύσταση και την αραιώση του CIAMBRA πριν την 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 την χρήση

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών που εκδηλώνεται με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία (ή πανκυταροπενία) (βλέπε παράγραφο 4.8). Η μυελοκαταστολή αποτελεί τη συνήθη δόσοπεριοριστική τοξικότητα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την εκδήλωση μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η χορήγηση της πεμετρεξίδης πρέπει να αναβάλλεται στους ασθενείς, έως ότου ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) επανέλθει σε ≥ 1.500 κύτταρα/mm³ και ο αριθμός αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≥ 100.000 κύτταρα/mm³. Οι μειώσεις τη 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 Β₁₂. Επομένως, όλοι οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να καθοδηγούνται για τη λήψη του φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β₁₂, 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 (ΜΣΦ), όπως την ιβουπροφαίνη και την ασπιρίνη (> 1,3g ημερησίως), για 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά την 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 την 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. Έτσι, η παροχέτευση του υγρού του τρίτου χώρου πριν από την θεραπεία με πεμετρεξίδη θα πρέπει να εξετασθεί, αλλά μπορεί να μην είναι 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 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 6 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-αποθήκευση σπέρματος, πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη (βλέπε παράγραφο 4.6).

Περιπτώσεις πνευμονίτιδας από την 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.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου»

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η πεμετρεξίδη κατά κύριο λόγο αποβάλλεται αμετάβλητη από τη νεφρική οδό, μέσω σωληναριακής απέκκρισης και σε μικρότερο βαθμό με πειραματική 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 επιβράνδυση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με τα φάρμακα αυτά. Η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

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

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 80 ml/min), η λήψη μεγάλων δόσεων μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ, όπως της ιβουπροφαίνης > 1.600 mg/ημερησίως) και της ασπιρίνης ($\geq 1,3$ 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 ασπιρίνης, 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 ασπιρίνης, 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 με πιροξικάμη ή η ροφεκοζίμπη, η ταυτόχρονη χορήγηση με πεμετρεξίδη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση των ΜΣΑΦ είναι απαραίτητη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ως προς την τοξικότητα, ειδικά την μυελοκαταστολή και την γαστρεντερική τοξικότητα.

Η πεμετρεξίδη υφίσταται περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη δεν αναμένεται να προκαλέσει

κλινικά σημαντική αναστολή της μεταβολικής κάθαρσης των φαρμάκων που 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

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη. Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά ζημιογόνες επιδράσεις. Σε άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να συνιστάται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Συνιστάται να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης ή αποχή.

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

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 ασφαλείας

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

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, που έχουν αναφερθεί σε ποσοστό > 5% των 168 ασθενών με μεσοθηλίωμα, οι οποίοι έλαβαν τυχαιοποιημένα, αγωγή με σισπλατίνη και πεμετρεξίδη και των 163 ασθενών με μεσοθηλίωμα οι οποίοι έλαβαν τυχαιοποιημένα, θεραπεία μόνο με σισπλατίνη. Και στις δυο ομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂.

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 και < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1000 και < 1/100), σπάνιες ≥ 1/10.000 και < 1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία / οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Σύμβαμα*	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη		Σισπλατίνη	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση αριθμού Ουδετεροφίλων/Κοκκιοκυττάρων	56.0	23.2	13.5	3.1
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	53.0	14.9	16.6	0.6
		Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη	26.2	4.2	10.4	0.0
		Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	23.2	5.4	8.6	0.0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Αφυδάτωση	6.5	4.2	0.6	0.6
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αισθητική Νευροπάθεια	10.1	0.0	9.8	0.6
	Συχνές	Γευστική διαταραχή	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα	5.4	0.0	0.6	0.0

Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια	16.7	3.6	8.0	0.0
		Έμετος	56.5	10.7	49.7	4.3
		Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα	23.2	3.0	6.1	0.0
		Ναυτία	82.1	11.9	76.7	5.5
		Ανορεξία	20.2	1.2	14.1	0.6
		Δυσκοιλιότητα	11.9	0.6	7.4	0.6
	Συχνές	Δυσπεψία	5.4	0.6	0.6	0.0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα	16.1	0.6	4.9	0.0
		Αλωπεκία	11.3	0.0***	5.5	0.0***
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Κρεατινίνη αυξημένη	10.7	0.6	9.8	1.2
		Κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη**	16.1	0.6	17.8	1.8
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	47.6	10.1	42.3	9.2

* Αναφορές από την 2^η έκδοση CTC του National Cancer Institute για κάθε βαθμό τοξικότητας εκτός από τον όρο "μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης".

** η οποία προέρχεται από τον όρο "άλλη νεφρική/ουροποιητική".

*** Σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria CTC) (v2.0 NCI 1998) του National Cancer Institute, η γευστική διαταραχή και η αλωπεκία πρέπει να αναφερθούν ως Βαθμού 1 ή 2.

Για τον ανωτέρω πίνακα χρησιμοποιήθηκε το όριο 5% για να συμπεριληφθούν όλα τα συμβάματα, όπου ο ερευνητής θεώρησε ότι πιθανώς σχετίζονται με την πεμετρεξίδη και τη σισπλατίνη.

Κλινικά σχετικές CTC τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ στους ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη είναι : νεφρική ανεπάρκεια, λοίμωξη, πυρεξία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αυξημένη AST, ALT και GGT, κνίδωση και θωρακικό άλγος. Κλινικά σχετικές CTC τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $< 1\%$ στους ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη περιλαμβάνουν αρρυθμία και κινητική νευροπάθεια.

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, που έχουν αναφερθεί σε ποσοστό $> 5\%$ των 265 ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν μονοθεραπεία πεμετρεξίδης με συμπληρώματα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ καθώς και των 276 ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν μονοθεραπεία ντοσεταξέλης. Όλοι οι ασθενείς είχαν διάγνωση τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Κατηγορία / οργάνου	Συχνότητα	Σύμβαμα**	Πεμετρεξίδη N = 265	Ντοσεταξέλη N = 276
---------------------	-----------	-----------	------------------------	------------------------

συστήματος			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητι- κού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση αριθμού Ουδετεροφίλων/ Κοκκιοκυττάρων	10.9	5.3	45.3	40.2
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	12.1	4.2	34.1	27.2
		Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη	19.2	4.2	22.1	4.3
	Συχνές	Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	8.3	1.9	1.1	0.4
Διαταραχές του γαστρεντερικο ύ	Πολύ συχνές	Διάρροια	12.8	0.4	24.3	2.5
		Έμετος	16.2	1.5	12.0	1.1
		Στοματίτιδα/ Φαρυγγίτιδα	14.7	1.1	17.4	1.1
		Ναυτία	30.9	2.6	16.7	1.8
		Ανορεξία	21.9	1.9	23.9	2.5
	Συχνές	Δυσκοιλιότητα	5.7	0.0	4.0	0.0
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	SGPT (ALT) αυξημένη	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST) αυξημένη	6.8	1.1	0.7	0.0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα/ απολέπιση	14.0	0.0	6.2	0.0
	Συχνές	Κνησμός	6.8	0.4	1.8	0.0
		Αλωπεκία	6.4	0.4***	37.7	2.2**
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	34.0	5.3	35.9	5.4
	Συχνές	Πυρετός	8.3	0.0	7.6	0.0

* Αναφορές από την 2^η έκδοση CTC του National Cancer Institute για κάθε βαθμό τοξικότητας.

** Σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria CTC) (v2.0 NCI 1998) του National Cancer Institute, η αλωπεκία πρέπει να αναφερθεί ως Βαθμού 1 ή 2.

Για τον ανωτέρω πίνακα χρησιμοποιήθηκε το όριο 5% για να συμπεριληφθούν όλα τα συμβάματα, όπου ο ερευνητής θεώρησε ότι πιθανώς σχετίζονται με την πεμετρεξίδη.

Κλινικά σχετικές CTC τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ στους ασθενείς, οι οποίοι τυχαίοποιημένα έλαβαν πεμετρεξίδη είναι : λοίμωξη χωρίς ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αλλεργική αντίδραση/υπερευαισθησία, αυξημένη κρεατίνη, κινητική νεφροπάθεια, αισθητική νευροπάθεια, πολύμορφο ερύθημα και κοιλιακό άλγος.

Κλινικά σχετικές CTC τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό < 1% στους ασθενείς, οι οποίοι τυχαίοποιημένα έλαβαν πεμετρεξίδη είναι οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες.

Οι κλινικά σχετικές Βαθμού 3 και 4 εργαστηριακές τοξικότητες ήταν παρόμοιες μεταξύ των ενοποιημένων αποτελεσμάτων της Φάσης 2, από τις τρεις μελέτες μονοθεραπείας της πεμετρεξίδης (n=164) και της Φάσης 3 μελέτης μονοθεραπείας της πεμετρεξίδης που αναφέρεται ανωτέρω, με εξαίρεση την ουδετεροπενία (12,8% έναντι 5,3% αντίστοιχα) και την αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλαμίνης (15,2% έναντι 1,9% αντίστοιχα). Οι διαφορές αυτές πιθανώς οφείλονται σε διάφορες του υπό μελέτη πληθυσμού, δεδομένου ότι οι μελέτες Φάσης 2 περιελάμβαναν και ασθενείς χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία, καθώς και ασθενείς με καρκίνο του μαστού και προηγούμενη χορήγηση βαριάς χημειοθεραπείας, με προϋπάρχουσες ηπατικές μεταστάσεις και/ή μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, στην αρχική κατάσταση.

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρούνται ότι πιθανά έχουν σχέση με το φάρμακο μελέτης και έχουν αναφερθεί σε ποσοστό > 5% των 839 ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), οι οποίοι τυχαίοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη, καθώς και των 830 ασθενών μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), οι οποίοι τυχαίοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και γεμισταβίνη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία μελέτης ως αρχική θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ενώ οι ασθενείς και των δύο ομάδων θεραπείας έλαβαν πλήρη συμπληρωματική αγωγή φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂.

Κατηγορία / οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Σύμβαμα**	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη (N = 839)		Γεμισταβίνη/ Σισπλατίνη (N = 830)	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση Αιμοσφαιρίνης	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		Μείωση αριθμού Ουδετεροφίλων/Κοκκιοκυττάρων	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	17.8	4.8*	20.6	7.6*
	Συχνές	Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	10.1*	4.1	26.6*	12.7*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Αισθητική Νευροπάθεια	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Γευστική Διαταραχή	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		Έμετος	39.7	6.1*	35.5	6.1
		Ανορεξία	26.6	2.4*	24.2	0.7*
		Δυσκοιλιότητα	21.0	0.8	19.5	0.4
		Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα	13.5	0.8	12.4	0.1
	Διάρροια χωρίς κολοστομία	12.4	1.3	12.8	1.6	
Συχνές	Δυσπεψία/αίσθημα καύσου	5.2	0.1	5.9	0.0	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ Συχνές	Αλωπεκία	11.9*	0***	21.4*	0.5***
	Συχνές	Εξάνθημα/Απολέπιση	6.6	0.1	8.0	0.5
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Αύξηση Κρεατινίνης	10.1*	0.8	6.9*	0.5
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	42.7	6.7	44.9	4.9

* P-τιμές < 0,05 συγκρίνοντας τη πεμετρεξίδη/σισπλατίνη έναντι της γεμισταβίνης/σισπλατίνης, χρησιμοποιώντας το Fisher Exact test.

** Ανατρέξτε στα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας Common Toxicity Criteria CTC (v2.0 NCI 1998) του National Cancer Institute για κάθε Βαθμό Τοξικότητας.

*** Σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria CTC) (v2.0 NCI 1998) του National Cancer Institute, η γευστική διαταραχή και η αλωπεκία πρέπει να αναφερθούν ως Βαθμού 1 ή 2.

Για τις ανάγκες του ανωτέρω πίνακα έγινε μείωση κατά 5% για να συμπεριληφθούν όλα τα συμβάματα, όπου ο ερευνητής θεώρησε ότι πιθανώς σχετίζονται με την πεμετρεξίδη και την σισπλατίνη.

Κλινικά σχετικές τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ στους ασθενείς που τυχαίοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη, περιλαμβάνουν: αυξημένη AST, αυξημένη ALT, λοίμωξη, εμπύρετη ουδετεροπενία, νεφρική ανεπάρκεια, πυρεξία, αφυδάτωση, επιπεφυκίτιδα και μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης.

Κλινικά σχετικές τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $< 1\%$ στους ασθενείς που τυχαίοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη περιλαμβάνουν : αυξημένη GGT, θωρακικό άλγος, αρρυθμία και κινητική νευροπάθεια.

Οι κλινικά σχετικές τοξικότητες στον συνολικό πληθυσμό ασθενών που έλαβαν πεμετρεξίδη και σισπλατίνη ήταν παρόμοιες ανάμεσα στα δυο φύλα.

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρούνται ότι πιθανά έχουν σχέση με το φάρμακο μελέτης και έχουν αναφερθεί σε ποσοστό $> 5\%$ των 800 ασθενών οι οποίοι τυχαίοποιημένα έλαβαν μονοθεραπεία με πεμετρεξίδη και 402 ασθενών που τυχαίοποιημένα έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), στη μελέτη συντήρησης με πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία (JMEN: N=663) και στη μελέτη συντήρησης με συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη (PARAMOUNT: N=539). Όλοι οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) σταδίου ΙΙΒ ή ΙV και είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. Οι ασθενείς και των δυο ομάδων θεραπείας έλαβαν πλήρη συμπληρωματική αγωγή φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β₁₂.

Κατηγορία / οργάνου συστήματος	Συχνότητα*	Σύμβαμα**	Πεμετρεξίδη***		Εικονικό Φάρμακο***	
			(N = 800)		(N = 402)	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αιμοσφαιρίνη Μειωμένη	18.0	4.5	5.2	0.5
	Συχνές	Λευκοκύτταρα Μειωμένα	5.8	1.9	0.7	0.2
		Ουδετερόφιλα Μειωμένα	8.4	4.4	0.2	0.0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Αισθητική Νευροπάθεια	7.4	0.6	5.0	0.2
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία	17.3	0.8	4.0	0.2
		Ανορεξία	12.8	1.1	3.2	0.0
	Συχνές	Έμετος	8.4	0.3	1.5	0.0
Βλεννογονίτιδα/ στοματίτιδα		6.8	0.8	1.7	0.0	
Διαταραχές ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	ALT (SGPT) αυξημένη	6.5	0.1	2.2	0.0
		AST (SGOT) αυξημένη	5.9	0.0	1.7	0.0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα/ Απολέπιση	8.1	0.1	3.7	0.0

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	24.1	5.3	10.9	0.7
	Συχνές	Άλγος	7.6	0.9	4.5	0.0
		Οίδημα	5.6	0.0	1.5	0.0
Νεφρικές Διαταραχές	Συχνές	Νεφρικές διαταραχές****	7.6	0.9	1.7	0.0

Συντομογραφίες : ALT = αμινοτρανσφεράση αλαμίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, CTCAE = Κοινά

Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών, NCI = National Cancer Institute, SGOT = γλουταμινικός ορός

οξυαλοκετικής αμινοτρανσφεράσης, SGPT = γλουταμινικός ορός πυροσταφυλικής αμινοτρανσφεράσης.

* Προσδιορισμός συχνότητας: Πολύ συχνές - $\geq 10\%$, Συχνές - $> 5\%$ και $< 10\%$. Για τον ανωτέρω πίνακα χρησιμοποιήθηκε ως όριο το 5% έτσι ώστε να συμπεριληφθούν όλα τα συμβάματα, όπου ο ερευνητής θεώρησε ότι πιθανώς σχετίζονται με την πεμετρεξίδη.

** Ανατρέξτε στα κριτήρια του NCI CTCAE (Έκδοση 3.0, NCI 2003) για κάθε βαθμό τοξικότητας. Οι αναφερόμενες τιμές είναι σύμφωνα με το CTCAE έκδοση 3.0.

*** Ο ολοκληρωμένος πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών συνδυάζει τα αποτελέσματα της μελέτης για τη θεραπεία συντήρησης με συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη (N=663) και της μελέτης PARAMOUNT, για τη θεραπεία συντήρησης με συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη (N=539).

**** Ο συνδυασμένος όρος περιλαμβάνει αυξημένη κρεατινίνη στον ορό αίματος, μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, νεφρική ανεπάρκεια και άλλα σχετικά με το νεφρικό/ουροποιητικό σύστημα.

Κλινικά σχετικές τοξικότητες κάθε βαθμού, που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ των ασθενών που τυχαίοποιημένα έλαβαν πεμετρεξίδη περιλαμβάνουν: εμπύρετη ουδετεροπενία, λοίμωξη, μειωμένα αιμοπετάλια, διάρροια, δυσκοιλιότητα, αλωπεκία, κνησμός/εξάνθημα, πυρετός (στην απουσία ουδετεροπενίας), ασθένεια στην επιφάνεια του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της επιπεφυκίτιδας), αυξημένη δακρύρροια, ζάλη και κινητική νευροπάθεια.

Κλινικά σχετικές τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $< 1\%$ των ασθενών που τυχαίοποιημένα έλαβαν πεμετρεξίδη, περιλαμβάνουν: αλλεργική αντίδραση, /υπερευαισθησία, πολύμορφο ερύθημα, υπερκοιλιακή αρρυθμία και πνευμονική εμβολή.

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε για τους ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν πεμετρεξίδη (N=800). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών αξιολογήθηκε για τους ασθενείς που έλαβαν ≤ 6 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη (N=519) και συγκρίθηκε με τους ασθενείς που έλαβαν > 6 κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη (N=281). Αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε με μεγαλύτερες εκθέσεις στην πεμετρεξίδη. Μια σημαντική αύξηση στην επίπτωση πιθανής Βαθμού 3/4 ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε με μεγαλύτερη έκθεση στην πεμετρεξίδη (≤ 6 κύκλους: 3,3% , > 6 κύκλους: 6,4%: $p=0,046$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε οποιοδήποτε άλλες Βαθμού 3/4/5 ανεπιθύμητες ενέργειες με μεγαλύτερες εκθέσεις στην πεμετρεξίδη.

Σοβαρά καρδιαγγειακά και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της στηθάγχης, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, έχουν σπάνια αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη και κυρίως όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιο άλλο κυτταροτοξικό φάρμακο. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν τα ανωτέρω συμβάματα, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατίτιδας, δυνητικά σοβαρές, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη.

Πανκτυταροπενία έχει σπάνια αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη.

Σε κλινικές μελέτες ασθενών που λάμβαναν αγωγή με πεμετρεξίδη σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κολίτιδας (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του εντέρου και του ορθού, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, εντερική διάτρηση, εντερική νέκρωση και τυφλίτις).

Σε κλινικές μελέτες ασθενών που λάμβαναν αγωγή με πεμετρεξίδη έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις, διάμεσης πνευμονίτιδας με αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίες μερικές φορές είχαν μοιραία έκβαση.

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οιδήματος σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη.

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί οισοφαγίτιδα/οισοφαγίτιδα από ακτινοβολία, κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη.

Σήψη, μερικές φορές θανατηφόρα, έχει συχνά αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη.

Κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με πεμετρεξίδη:

Υπέρχρωση έχει αναφερθεί συχνά.

Όχι συχνές περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί με την πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4). Νεφρογενής άποιος διαβήτης και νεφρική σωληναριακή νέκρωση αναφέρθηκαν κατά το μετεγκριτικό στάδιο με μη γνωστή συχνότητα.

Όχι συχνές περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία είτε πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από την αγωγή με πεμετρεξίδη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις αναμνηστικής ακτινοβολίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει παλαιότερα ακτινοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όχι συχνές περιπτώσεις περιφερικής ισχαιμίας που μερικές φορές οδηγούν σε νέκρωση των άκρων έχουν αναφερθεί.

Σπάνιες περιπτώσεις φυσαλιδώδους εξανθήματος έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων και του Συνδρόμου Stevens-Johnson και της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης που σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες.

Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει αγωγή με πεμετρεξίδη.

Σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικής καταπληξίας έχουν αναφερθεί.

Ερυθματώδες οίδημα, κυρίως των κάτω άκρων, έχει αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα. Λοιμώδεις και μη λοιμώδεις διαταραχές του χορίου, του υποδόριου ή/και του υποδόριου ιστού έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (π.χ οξεία βακτηριακή δέρμο-υποδερματίτιδα, ψευδοκυτταρίτιδα, δερματίτιδα).

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, 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

Το CIAMBRA (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 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 μεμβρανών 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 μια 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, μια 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 το φάρμακο της μελέτης (τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία). Μια 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:

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 (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*	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*	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 Log Rank*	0.001		0.001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης** (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*	<0.001		<0.001	

Συντομογραφία : CI = διάστημα εμπιστοσύνης

* Η τιμή-p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων

** 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 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 500mg/m² μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε 64 ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Συνολικά, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 14,1%.

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

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη, φάσης 3, της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), μετά από αρχική χημειοθεραπεία, έδειξε, διάμεσους χρόνους επιβίωσης των 8,3 μηνών, για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη (ITT – Intent to Treat Population, n = 283) και των 7,9 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη (ITT, n = 288). Η αρχική χημειοθεραπεία δεν περιελάμβανε πεμετρεξίδη. Ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC), στο αποτέλεσμα της θεραπείας στη συνολική επιβίωση, έδειξε υπεροχή της πεμετρεξίδης έναντι της ντοσεταξέλης σε ασθενείς με μη-

μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), εκτός των περιπτώσεων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n=399, 9,3 έναντι 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 δύο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα από μια ξεχωριστή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, Φάσης 3, δείχνουν πως οι παράμετροι μέτρησης της αποτελεσματικότητας (συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη υποτροπής) για την πεμετρεξίδα 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).

Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης στον NSCLC – ITT πληθυσμό

	πεμετρεξίδα	Ντοσεταξέλη
Χρόνος επιβίωσης (μήνες)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεσος	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 ελεύθερης 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.

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

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού κλινική μελέτη, Φάσης 3, της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι γεμισταβίνης 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 γεμισταβίνη και σισπλατίνη (ITT, n = 863) όσον αφορά την συνολική επιβίωση (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 0.94, 95% CI = 0.84 – 1.05). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν σε αυτή τη μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά EGOG (EGOG performance status) PS 0 ή 1.

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

Η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας: ο διάμεσος PFS ήταν 4.8 μήνες επιβίωσης για την πεμετρεξίδα σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι 5.1 μήνες επιβίωσης για τη γεμισταβίνη 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 γεμισταβίνη με σισπλατίνη. Τα δεδομένα της

PFS αποδείχθηκαν μερικώς από μια ανεξάρτητη ανασκόπηση (400/1725 ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για τον έλεγχο).

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

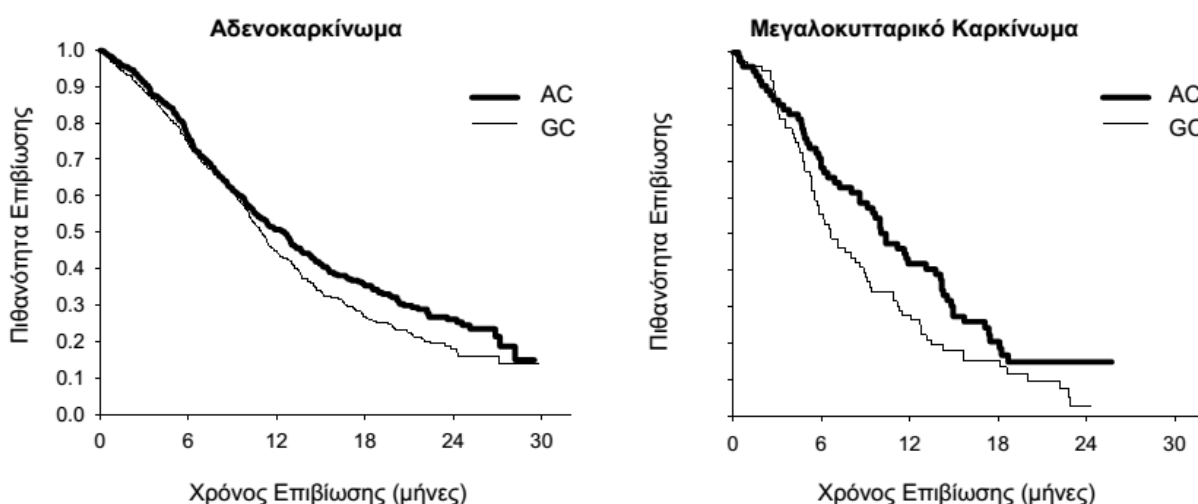
Απολεσματικότητα της πεμετρεξίδης+σισπλατίνης έναντι γεμισιταβίνης+σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.

ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)				Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI)	Τιμή – P ανωρότητας
	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 ^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

Συνομογραφίες : 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



Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις 2 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 μεταγίσεις (16,4% έναντι 28,9% , $p < 0,001$), λιγότερες μεταγίσεις ερυθροκυττάρων (16,1% έναντι 27,3% $p < 0,001$) και λιγότερες μεταγίσεις 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 (BCS) ($n = 222$) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιελάμβανε 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 τη 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.

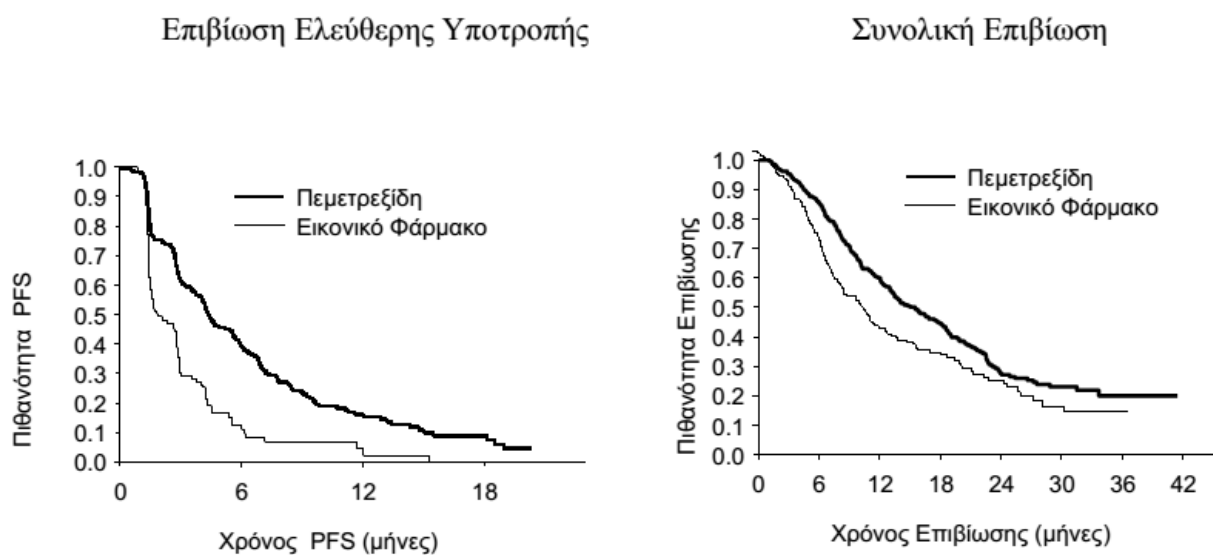
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) ($n = 581$, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 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 πεμετρεξίδης και στη μελέτη JMEN παρατηρήθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά ($n = 430$, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση), η διάμεση PFS ήταν 4,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 1,8 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), HR σχετικός κίνδυνος = $0,47$, 95% $CI = 0,37 - 0,60$, $p = 0,00001$. Η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά ($n = 481$) ήταν 15,5 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 10,3 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος = $0,70$, 95% $CI = 0,56 - 0,88$, $p = 0,002$). Συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγικής φάσης η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά, ήταν 18,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 13,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος = $0,71$, 95% $CI = 0,56 - 0,88$, $p = 0,002$).

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

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

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



PARAMOUNT

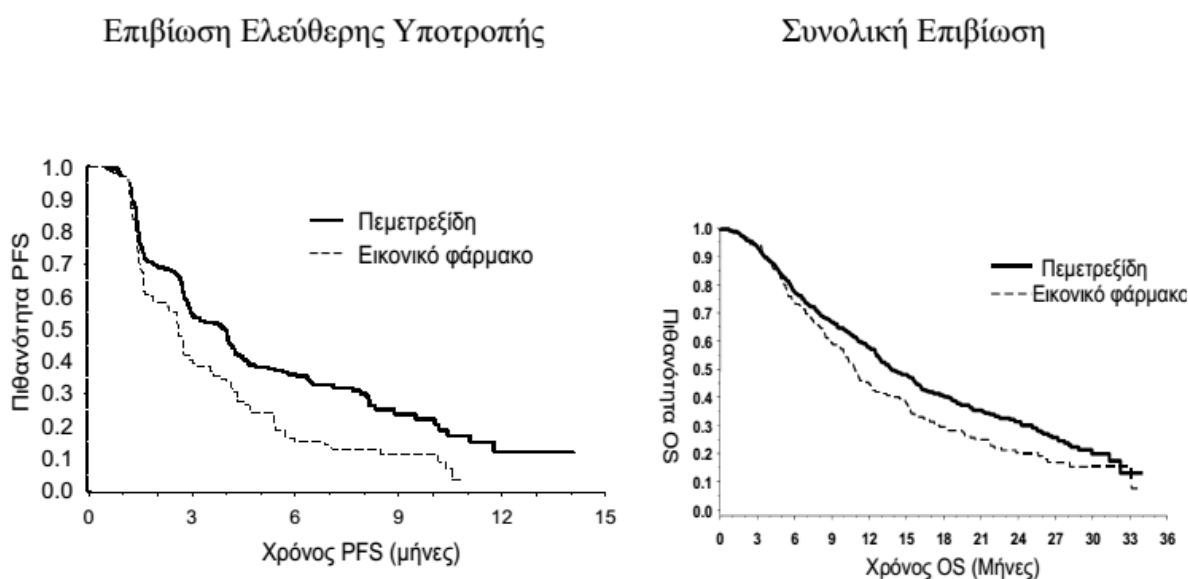
Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (PARAMOUNT), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης της πεμετρεξίδης σε συνδυασμού με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 359) έναντι εικονικού φαρμάκου 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 που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά και δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιελάμβανε 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 υπό 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 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 την συνολική επιβίωση (διάμεσος χρόνος 13,9 μήνες έναντι 11,0 μηνών, σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95% CI = 0,64 – 0,96, p = 0,0195). Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης επιβίωσης 28,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν εν ζωή ή δεν κατέστη εφικτή η επικοινωνία μαζί τους έναντι του 21,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Η σχετική επίδραση της θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν ομοιόμορφη σε όλες τις υποομάδες (περιλαμβανομένου του σταδίου της νόσου, της ανταπόκρισης στην εισαγωγική θεραπεία, της ECOG PS, του ιστορικού του καπνίσματος, του φύλου, της ιστολογίας και της ηλικίας) και παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στις μη προσαρμοσμένες OS και PFS αναλύσεις. Τα ποσοστά επιβίωσης του 1^{ου} και του 2^{ου} έτους για τους ασθενείς στη ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν 58% και 32% αντίστοιχα, συγκριτικά με το 45% και 21% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Από την αρχή της θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη ως εισαγωγική θεραπεία πρώτης γραμμής, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 14,0 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95% CI = 0,64 – 0,96). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά την μελέτη ήταν 64,3% για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 71,7% για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo).

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



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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης έπειτα από χορήγηση μονοθεραπείας, έχουν αξιολογηθεί σε 426 καρκινοπαθείς ασθενείς, με διάφορες μορφές συμπαγών όγκων, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 838 mg/m² και με έγχυση διάρκειας 10 λεπτών. Η πεμετρεξίδη έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 9 l / m². Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η εμετρεξίδη συνδέεται κατά 81% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η σύνδεση αυτή δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία ποικίλου βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας. Η πεμετρεξίδη υποβάλλεται σε περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται πρωτίστως στα ούρα 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 ιόντων). Η ολική συστηματική κάθαρση της πεμετρεξίδης είναι 91,8 ml/min και η ημίσεια ζωή αποβολής από το πλάσμα είναι 3,5 ώρες στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 90 ml/min). Η διατομική διακύμανση ως προς την κάθαρση είναι μέτρια περίπου 19,3%. Η ολική συστηματική έκθεση (AUC) της πεμετρεξίδης και η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος αυξάνουν αναλογικά με τη χορηγούμενη δόση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης παραμένουν σταθερές κατά τη χορήγηση πολλαπλών κύκλων χημειοθεραπείας.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

Υδροχλωρικό οξύ (ρύθμιση pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (ρύθμιση 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. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Ασυμβατότητες

Κλειστό φιαλίδιο

2 χρόνια

Διάλυμα μετά την ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση

Η χημική και φυσική σταθερότητα, για τη χρήση των διαλυμάτων μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραιώση, έχειδειχθεί ότι διαρκεί 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C ή 15°-25°C. Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως για την προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης. 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 θερμοκρασία 2° C έως 8° C ή 15°-25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Κλειστό φιαλίδιο

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και σφράγισμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι. Το φιαλίδιο είναι καλυμμένο με συρρικνωμένο πλαστικό περιβλήμα. Κάθε φιαλίδιο των 10ml περιέχει 100mg πεμετρεξίδη (ως δινατριούχος πεμετρεξίδη ημιπενταϋδρική).

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Προφυλάξεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση:

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxembourg

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1055/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Δεκέμβριος 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CIAMBRA 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος ημιπενταϋδρική). Μετά την ανασύσταση (βλέπε παράγραφο 6.6), κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml πεμετρεξίδη.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 54 mg νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λυόφιλη κόνις λευκού έως υπόλευκου χρώματος.

Το pH του ανασυσταμένου διαλύματος είναι ανάμεσα στο 6.6 και 7.8

Η ωσμωτικότητα του ανασυσταμένου διαλύματος είναι 230-270 mOsmol/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακήθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Το CIAMBRA σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για την θεραπεία ασθενών, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, με ανεγχείρητο κακήθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα.

Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το CIAMBRA 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 CIAMBRA ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης, ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-κυτταρικό 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 CIAMBRA 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 CIAMBRA πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χορήγηση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Δοσολογία:

Το CIAMBRA σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη

Η συνιστώμενη δόση του CIAMBRA 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 επιφάνεια σώματος, και εγχύεται για δυο ώρες, περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της πεμετρεξίδης την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντι-εμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλέπε επίσης την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες δοσολογίας).

Το CIAMBRA ως μονοθεραπεία

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του CIAMBRA 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 επόμενη ημέρα από την 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 μια ενδομυϊκή ένεση βιταμίνης B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και κατόπιν μια φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B₁₂ μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με τη πεμετρεξίδη.

Παρακολούθηση ασθενών

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πεμετρεξίδη πρέπει να παρακολουθούνται πριν από κάθε δόση, με μια 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 ≥ 1500 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 αλαμίνης (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 CIAMBRA σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το CIAMBRA (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 (για το CIAMBRA και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	75% της προηγούμενης δόσης (για το CIAMBRA και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ με αιμορραγία ^α , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	50% της προηγούμενης δόσης (για το CIAMBRA 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 CIAMBRA 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.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το CIAMBRA (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη – Μη- Αιματολογικές τοξικότητες^{α,β}		
	Δόση CIAMBRA (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 CIAMBRA και τη σισπλατίνη αναφέρεται στον Πίνακα 3. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί εάν εμφανισθεί νευροτοξικότητα Βαθμού 3 ή 4, στους συγκεκριμένους ασθενείς.

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

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

Η θεραπεία με CIAMBRA 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.

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 CIAMBRA στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά το κακόηθες μεσοθελίωμα του υπεζωκότα και το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (Συνήθης Τύπος – Υπολογισμού των Cockcroft και Gault ή Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης, με μετρήσεις με τη μέθοδο Tc99m – DPTA κάθαρσης ορού):

Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται, κυρίως αμετάβλητη, μέσω νεφρικής απέκκρισης. Στις κλινικές μελέτες, 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 της πεμετρεξίδης στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει ακόμα 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 $> 1,5$ φορά 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:

Βλέπε παράγραφο 6.6 για τις προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν τον χειρισμό ή τη χορήγηση του CIAMBRA.

Το CIAMBRA πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Για τις οδηγίες για την ανασύσταση και την αραιώση του CIAMBRA πριν την 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 την 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 την εκδήλωση μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η χορήγηση της πεμετρεξίδης πρέπει να αναβάλλεται στους ασθενείς, έως ότου ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων (ANC) επανέλθει σε ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3 και ο αριθμός αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≥ 100.000 κύτταρα/ mm^3 . Οι μειώσεις τη 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 του 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 < 45ml/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 (ΜΣΦ), όπως την ιβουπροφαίνη και την ασπιρίνη (> 1,3g ημερησίως), για 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά την 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 την 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. Έτσι, η παροχέτευση του υγρού του τρίτου χώρου πριν από την θεραπεία με πεμετρεξίδη θα πρέπει να εξετασθεί, αλλά μπορεί να μην είναι 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 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 6 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-αποθήκευση σπέρματος, πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη (βλέπε παράγραφο 4.6).

Περιπτώσεις πνευμονίτιδας από την 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.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 54 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί 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 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 με φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες επίσης αποβάλλονται μέσω της σωληναριακής απέκκρισης (π.χ. προβενεσίδη, πενικιλίνη), ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιβάρυνση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με την πεμετρεξίδη. Η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 80 ml/min), η λήψη μεγάλων δόσεων μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ, όπως της ιβουπροφαίνης > 1.600 mg/ημερησίως) και της ασπιρίνης ($\geq 1,3$ 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 ασπιρίνης, 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 ασπιρίνης, 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 με πιροξικάμη ή η ροφεκοξίμη, η ταυτόχρονη χορήγηση με πεμετρεξίδη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση των ΜΣΑΦ είναι απαραίτητη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ως προς την τοξικότητα, ειδικά την μυελοκαταστολή και την γαστρεντερική τοξικότητα.

Η πεμετρεξίδη υφίσταται περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική αναστολή της μεταβολικής κάθαρσης των φαρμάκων 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

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη. Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά ζημιογόνες επιδράσεις. Σε άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να συνιστάται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Συνιστάται να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης ή αποχή.

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

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 ασφαλείας

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

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, που έχουν αναφερθεί σε ποσοστό > 5% των 168 ασθενών με μεσοθηλίωμα, οι οποίοι έλαβαν τυχαιοποιημένα, αγωγή με σισπλατίνη και πεμετρεξίδη και των 163 ασθενών με μεσοθηλίωμα οι οποίοι έλαβαν τυχαιοποιημένα, θεραπεία μόνο με σισπλατίνη. Και στις δυο ομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂.

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ και $< 1/100$), σπάνιες $\geq 1/10.000$ και $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία / οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Σύμβαμα*	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη		Σισπλατίνη	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικο ύ και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση αριθμού Ουδετεροφίλων/ Κοκκιοκυττάρων	56.0	23.2	13.5	3.1
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	53.0	14.9	16.6	0.6
		Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη	26.2	4.2	10.4	0.0

		Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	23.2	5.4	8.6	0.0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Αφυδάτωση	6.5	4.2	0.6	0.6
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αισθητική Νευροπάθεια	10.1	0.0	9.8	0.6
	Συχνές	Γευστική διαταραχή	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα	5.4	0.0	0.6	0.0
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια	16.7	3.6	8.0	0.0
		Έμετος	56.5	10.7	49.7	4.3
		Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα	23.2	3.0	6.1	0.0
		Ναυτία	82.1	11.9	76.7	5.5
		Ανορεξία	20.2	1.2	14.1	0.6
		Δυσκοιλιότητα	11.9	0.6	7.4	0.6
	Συχνές	Δυσπεψία	5.4	0.6	0.6	0.0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα	16.1	0.6	4.9	0.0
		Αλωπεκία	11.3	0.0***	5.5	0.0***
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Κρεατινίνη αυξημένη	10.7	0.6	9.8	1.2
		Κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη**	16.1	0.6	17.8	1.8
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	47.6	10.1	42.3	9.2

* Αναφορές από την 2^η έκδοση CTC του National Cancer Institute για κάθε βαθμό τοξικότητας εκτός από τον όρο "μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης".

** η οποία προέρχεται από τον όρο "άλλη νεφρική/ουροποιητική".

*** Σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria CTC) (v2.0 NCI 1998) του National Cancer Institute, η γευστική διαταραχή και η αλωπεκία πρέπει να αναφερθούν ως Βαθμού 1 ή 2.

Για τον ανωτέρω πίνακα χρησιμοποιήθηκε το όριο 5% για να συμπεριληφθούν όλα τα συμβάματα, όπου ο ερευνητής θεώρησε ότι πιθανώς σχετίζονται με την πεμετρεξίδη και τη σισπλατίνη.

Κλινικά σχετικές CTC τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ στους ασθενείς, οι οποίοι τυχαίοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη είναι : νεφρική ανεπάρκεια, λοίμωξη, πυρεξία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αυξημένη AST, ALT και GGT, κνίδωση και θωρακικό άλγος.

Κλινικά σχετικές CTC τοξικότητες που αναφλερθηκαν σε ποσοστό < 1% στους ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη περιλαμβάνουν αρρυθμία και κινητική νευροπάθεια.

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, που έχουν αναφερθεί σε ποσοστό > 5% των 265 ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν μονοθεραπεία πεμετρεξίδης με συμπληρώματα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ καθώς και των 276 ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν μονοθεραπεία ντοσεταξέλης. Όλοι οι ασθενείς είχαν διάγνωση τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Κατηγορία / οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Σύμβαμα**	Πεμετρεξίδη N = 265		Ντοσεταξέλη N = 276	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση αριθμού Ουδετεροφίλων/Κοκκιοκυττάρων	10.9	5.3	45.3	40.2
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	12.1	4.2	34.1	27.2
		Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη	19.2	4.2	22.1	4.3
	Συχνές	Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	8.3	1.9	1.1	0.4
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια	12.8	0.4	24.3	2.5
		Έμετος	16.2	1.5	12.0	1.1
		Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα	14.7	1.1	17.4	1.1
		Ναυτία	30.9	2.6	16.7	1.8
		Ανορεξία	21.9	1.9	23.9	2.5
	Συχνές	Δυσκοιλιότητα	5.7	0.0	4.0	0.0
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	SGPT (ALT) αυξημένη	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST) αυξημένη	6.8	1.1	0.7	0.0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα/απολέπιση	14.0	0.0	6.2	0.0
	Συχνές	Κνησμός	6.8	0.4	1.8	0.0
		Αλωπεκία	6.4	0.4***	37.7	2.2**
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	34.0	5.3	35.9	5.4
	Συχνές	Πυρετός	8.3	0.0	7.6	0.0

* Αναφορές από την 2^η έκδοση CTC του National Cancer Institute για κάθε βαθμό τοξικότητας.

*** Σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria CTC) (v2.0 NCI 1998) του National Cancer Institute, η αλωπεκία πρέπει να αναφερθεί ως Βαθμού 1 ή 2.

Για τον ανωτέρω πίνακα χρησιμοποιήθηκε το όριο 5% για να συμπεριληφθούν όλα τα συμβάματα, όπου ο ερευνητής θεώρησε ότι πιθανώς σχετίζονται με την πεμετρεξίδη.

Κλινικά σχετικές CTC τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ στους ασθενείς, οι οποίοι τυχαίοποιημένα έλαβαν πεμετρεξίδη είναι: λοίμωξη χωρίς ουδετεροπενία, εμπύρετη

ουδετεροπενία, αλλεργική αντίδραση/υπερευαισθησία, αυξημένη κρεατίνη, κινητική νεφροπάθεια, αισθητική νευροπάθεια, πολύμορφο ερύθημα και κοιλιακό άλγος.

Κλινικά σχετικές CTC τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό < 1% στους ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν πεμετρεξίδη είναι οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες.

Οι κλινικά σχετικές Βαθμού 3 και 4 εργαστηριακές τοξικότητες ήταν παρόμοιες μεταξύ των ενοποιημένων αποτελεσμάτων της Φάσης 2, από τις τρεις μελέτες μονοθεραπείας της πεμετρεξίδης (n=164) και της Φάσης 3 μελέτης μονοθεραπείας της πεμετρεξίδης που αναφέρεται ανωτέρω, με εξαίρεση την ουδετεροπενία (12,8% έναντι 5,3% αντίστοιχα) και την αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλαμίνης (15,2% έναντι 1,9% αντίστοιχα). Οι διαφορές αυτές πιθανώς οφείλονται σε διάφορες του υπό μελέτη πληθυσμού, δεδομένου ότι οι μελέτες Φάσης 2 περιελάμβαναν και ασθενείς χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία, καθώς και ασθενείς με καρκίνο του μαστού και προηγούμενη χορήγηση βαριάς χημειοθεραπείας, με προϋπάρχουσες ηπατικές μεταστάσεις και/ή μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, στην αρχική κατάσταση.

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρούνται ότι πιθανά έχουν σχέση με το φάρμακο μελέτης και έχουν αναφερθεί σε ποσοστό > 5% των 839 ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη, καθώς και των 830 ασθενών μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και γεμισταβίνη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία μελέτης ως αρχική θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ενώ οι ασθενείς και των δύο ομάδων θεραπείας έλαβαν πλήρη συμπληρωματική αγωγή φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂.

Κατηγορία / οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Σύμβαμα**	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη (N = 839)		Γεμισταβίνη/ Σισπλατίνη (N = 830)	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση Αιμοσφαιρίνης	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		Μείωση αριθμού Ουδετεροφίλων/Κοκκιοκυττάρων	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	17.8	4.8*	20.6	7.6*
	Συχνές	Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	10.1*	4.1	26.6*	12.7*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Αισθητική Νευροπάθεια	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Γευστική Διαταραχή	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		Έμετος	39.7	6.1*	35.5	6.1
		Ανορεξία	26.6	2.4*	24.2	0.7*
		Δυσκοιλιότητα	21.0	0.8	19.5	0.4
		Στοματίτιδα/Φαρυγγίτιδα	13.5	0.8	12.4	0.1
		Διάρροια χωρίς κολοστομία	12.4	1.3	12.8	1.6
	Συχνές	Δυσπεψία/αίσθημα καύσου	5.2	0.1	5.9	0.0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ Συχνές	Αλωπεκία	11.9*	0***	21.4*	0.5***
	Συχνές	Εξάνθημα/Απολέπιση	6.6	0.1	8.0	0.5
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Αύξηση Κρεατινίνης	10.1*	0.8	6.9*	0.5
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	42.7	6.7	44.9	4.9

*P-τιμές < 0,05 συγκρίνοντας τη πεμετρεξίδη/σισπλατίνη έναντι της γεμισταβίνης/σισπλατίνης, χρησιμοποιώντας το Fisher Exact test.

** Ανατρέξτε στα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας Common Toxicity Criteria CTC (v2.0 NCI 1998) του National Cancer Institute για κάθε Βαθμό Τοξικότητας.

*** Σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria CTC) (v2.0 NCI 1998) του National Cancer Institute, η γευστική διαταραχή και η αλωπεκία πρέπει να αναφερθούν ως Βαθμού 1 ή 2.

Για τις ανάγκες του ανωτέρω πίνακα έγινε μείωση κατά 5% για να συμπεριληφθούν όλα τα συμβάματα, όπου ο ερευνητής θεώρησε ότι πιθανώς σχετίζονται με την πεμετρεξίδη και την σισπλατίνη.

Κλινικά σχετικές τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ στους ασθενείς που τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη, περιλαμβάνουν: αυξημένη AST, αυξημένη ALT, λοίμωξη, εμπύρετη ουδετεροπενία, νεφρική ανεπάρκεια, πυρεξία, αφυδάτωση, επιπεφυκίτιδα και μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης.

Κλινικά σχετικές τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $< 1\%$ στους ασθενείς που τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη περιλαμβάνουν : αυξημένη GGT, θωρακικό άλγος, αρρυθμία και κινητική νευροπάθεια.

Οι κλινικά σχετικές τοξικότητες στον συνολικό πληθυσμό ασθενών που έλαβαν πεμετρεξίδη και σισπλατίνη ήταν παρόμοιες ανάμεσα στα δυο φύλα.

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρούνται ότι πιθανά έχουν σχέση με το φάρμακο μελέτης και έχουν αναφερθεί σε ποσοστό $> 5\%$ των 800 ασθενών οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν μονοθεραπεία με πεμετρεξίδη και 402 ασθενών που τυχαιοποιημένα έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), στη μελέτη συντήρησης με πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία (JMEN: N=663) και στη μελέτη συντήρησης με συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη (PARAMOUNT: N=539). Όλοι οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) σταδίου ΙΙΒ ή ΙV και είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. Οι ασθενείς και των δυο ομάδων θεραπείας έλαβαν πλήρη συμπληρωματική αγωγή φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂.

Κατηγορία / οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Σύμβαμα**	Πεμετρεξίδη***		Εικονικό φάρμακο***	
			(N = 800)		(N = 402)	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3-4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αιμοσφαιρίνη Μειωμένη	18.0	4.5	5.2	0.5
	Συχνές	Λευκοκύτταρα Μειωμένα	5.8	1.9	0.7	0.2
		Ουδετερόφιλα Μειωμένα	8.4	4.4	0.2	0.0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Αισθητική Νευροπάθεια	7.4	0.6	5.0	0.2
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία	17.3	0.8	4.0	0.2
		Ανορεξία	12.8	1.1	3.2	0.0
	Συχνές	Έμετος	8.4	0.3	1.5	0.0
		Βλεννογονίτιδα/ στοματίτιδα	6.8	0.8	1.7	0.0
Διαταραχές ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	ALT (SGPT) αυξημένη	6.5	0.1	2.2	0.0
		AST (SGOT) αυξημένη	5.9	0.0	1.7	0.0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα/ Απολέπιση	8.1	0.1	3.7	0.0

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	24.1	5.3	10.9	0.7
	Συχνές	Άλγος	7.6	0.9	4.5	0.0
		Οίδημα	5.6	0.0	1.5	0.0
Νεφρικές Διαταραχές	Συχνές	Νεφρικές διαταραχές****	7.6	0.9	1.7	0.0

Συντομογραφίες : ALT = αμινοτρανσφεράση αλαμίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, CTCAE = Κοινά

Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών, NCI = National Cancer Institute, SGOT = γλουταμινικός ορός

οξυαλοκετικής αμινοτρανσφεράσης, SGPT = γλουταμινικός ορός πυροσταφυλικής αμινοτρανσφεράσης.

* Προσδιορισμός συχνότητας: Πολύ συχνές - $\geq 10\%$, Συχνές - $>5\%$ και $<10\%$. Για τον ανωτέρω πίνακα χρησιμοποιήθηκε ως όριο το 5% έτσι ώστε να συμπεριληφθούν όλα τα συμβάματα, όπου ο ερευνητής θεώρησε ότι πιθανώς σχετίζονται με την πεμετρεξίδη.

** Ανατρέξτε στα κριτήρια του NCI CTCAE (Έκδοση 3.0, NCI 2003) για κάθε βαθμό τοξικότητας. Οι αναφερόμενες τιμές είναι σύμφωνα με το CTCAE έκδοση 3.0.

*** Ο ολοκληρωμένος πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών συνδυάζει τα αποτελέσματα της μελέτης για τη θεραπεία συντήρησης με συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη (N=663) και της μελέτης PARAMOUNT, για τη θεραπεία συντήρησης με συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη (N=539).

**** Ο συνδυασμένος όρος περιλαμβάνει αυξημένη κρεατινίνη στον ορό αίματος, μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, νεφρική ανεπάρκεια και άλλα σχετικά με το νεφρικό/ουροποιητικό σύστημα.

Κλινικά σχετικές τοξικότητες κάθε βαθμού, που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ των ασθενών που τυχαίοποιημένα έλαβαν πεμετρεξίδη περιλαμβάνουν: εμπύρετη ουδετεροπενία, λοίμωξη, μειωμένα αιμοπετάλια, διάρροια, δυσκοιλιότητα, αλωπεκία, κνησμός/εξάνθημα, πυρετός (στην απουσία ουδετεροπενίας), ασθένεια στην επιφάνεια του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της επιπεφυκίτιδας), αυξημένη δακρύρροια, ζάλη και κινητική νευροπάθεια.

Κλινικά σχετικές τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $< 1\%$ των ασθενών που τυχαίοποιημένα έλαβαν πεμετρεξίδη, περιλαμβάνουν: αλλεργική αντίδραση,/υπερευαισθησία, πολύμορφο ερύθημα, υπερκοιλιακή αρρυθμία και πνευμονική εμβολή.

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε για τους ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν πεμετρεξίδη (N=800). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών αξιολογήθηκε για τους ασθενείς που έλαβαν ≤ 6 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη (N=519) και συγκρίθηκε με τους ασθενείς που έλαβαν > 6 κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη (N=281). Αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε με μεγαλύτερες εκθέσεις στην πεμετρεξίδη. Μια σημαντική αύξηση στην επίπτωση πιθανής Βαθμού 3/4 ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε με μεγαλύτερη έκθεση στην πεμετρεξίδη (≤ 6 κύκλους: 3,3% , > 6 κύκλους: 6,4%: $p=0,046$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε οποιοσδήποτε άλλες Βαθμού 3/4/5 ανεπιθύμητες ενέργειες με μεγαλύτερες εκθέσεις στην πεμετρεξίδη.

Σοβαρά καρδιαγγειακά και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της στηθάγχης, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, έχουν σπάνια αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη και κυρίως όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιο άλλο κυτταροτοξικό φάρμακο. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν τα ανωτέρω συμβάματα, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατίτιδας, δυνητικά σοβαρές, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη.

Πανκυτταροπενία έχει σπάνια αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη.

Σε κλινικές μελέτες ασθενών που λάμβαναν αγωγή με πεμετρεξίδη σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κολίτιδας (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του εντέρου και του ορθού, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, εντερική διάτρηση, εντερική νέκρωση και τυφλίτις).

Σε κλινικές μελέτες ασθενών που λάμβαναν αγωγή με πεμετρεξίδη έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις, διάμεσης πνευμονίτιδας με αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίες μερικές φορές είχαν μοιραία έκβαση.

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οιδήματος σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη.

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί οισοφαγίτιδα/οισοφαγίτιδα από ακτινοβολία, κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη.

Σήψη, μερικές φορές θανατηφόρα, έχει συχνά αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη.

Κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με πεμετρεξίδη:

Υπέρχρωση έχει αναφερθεί συχνά.

Όχι συχνές περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί με την πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4). Νεφρογενής άποιος διαβήτης και νεφρική σωληναριακή νέκρωση αναφέρθηκαν κατά το μετεγκριτικό στάδιο με μη γνωστή συχνότητα.

Όχι συχνές περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία είτε πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από την αγωγή με πεμετρεξίδη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες περιπτώσεις αναμνηστικής ακτινοβολίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει παλαιότερα ακτινοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όχι συχνές περιπτώσεις περιφερικής ισχαιμίας που μερικές φορές οδηγούν σε νέκρωση των άκρων έχουν αναφερθεί.

Σπάνιες περιπτώσεις φυσαλιδώδους εξανθήματος έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων και του Συνδρόμου Stevens-Johnson και της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης που σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες.

Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει αγωγή με πεμετρεξίδη.

Σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικής καταπληξίας έχουν αναφερθεί.

Ερυθματώδες οίδημα, κυρίως των κάτω άκρων, έχει αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα. Λοιμώδεις και μη λοιμώδεις διαταραχές του χορίου, του υποδόριου ή/και του υποδόριου ιστού έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (π.χ οξεία βακτηριακή δέρμο-υποδερματίτιδα, ψευδοκυτταρίτιδα, δερματίτιδα).

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, 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

Το CIAMBRA (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 μεμβρανών 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 μια 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, μια 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 το φάρμακο της μελέτης (τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία). Μια 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:

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 (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*	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*	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 Log Rank*	0.001		0.001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης** (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*	<0.001		<0.001	

Συντομογραφία : CI = διάστημα εμπιστοσύνης

* Η τιμή-p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων

** 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 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%.

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

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη, φάσης 3, της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), μετά από αρχική χημειοθεραπεία, έδειξε, διάμεσους χρόνους επιβίωσης των 8,3 μηνών, για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη (ITT – Intent to Treat Population, n = 283) και των 7,9 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη (ITT, n = 288). Η αρχική χημειοθεραπεία δεν περιελάμβανε πεμετρεξίδη. Ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC), στο αποτέλεσμα της θεραπείας στη συνολική επιβίωση, έδειξε υπεροχή της πεμετρεξίδης έναντι της ντοσεταξέλης σε ασθενείς με μη-

μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), εκτός των περιπτώσεων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n=399, 9,3 έναντι 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 δύο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας της πεμετρεξίδης.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα από μια ξεχωριστή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, Φάσης 3, δείχνουν πως οι παράμετροι μέτρησης της αποτελεσματικότητας (συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη υποτροπής) για την πεμετρεξίδα 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).

Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης στον NSCLC – ITT πληθυσμό

	πεμετρεξίδα	Ντοσεταξέλη
Χρόνος επιβίωσης (μήνες)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεσος	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 ελεύθερης 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.

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

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

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

Η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας: ο διάμεσος PFS ήταν 4.8 μήνες επιβίωσης για την πεμετρεξίδα σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι 5.1 μήνες επιβίωσης για τη γεμισιταβίνη με σισπλατίνη (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 1.04, 95% CI = 0.94 – 1.15), και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 30,6% (95% CI = 27,3% - 33,9%) για την πεμετρεξίδα σε συνδυασμό με σισπλατίνη έναντι 28,2% (95% CI = 25.0 – 31,4) για τη γεμισιταβίνη με σισπλατίνη. Τα δεδομένα της

PFS αποδείχθηκαν μερικώς από μια ανεξάρτητη ανασκόπηση (400/1725 ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για τον έλεγχο).

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

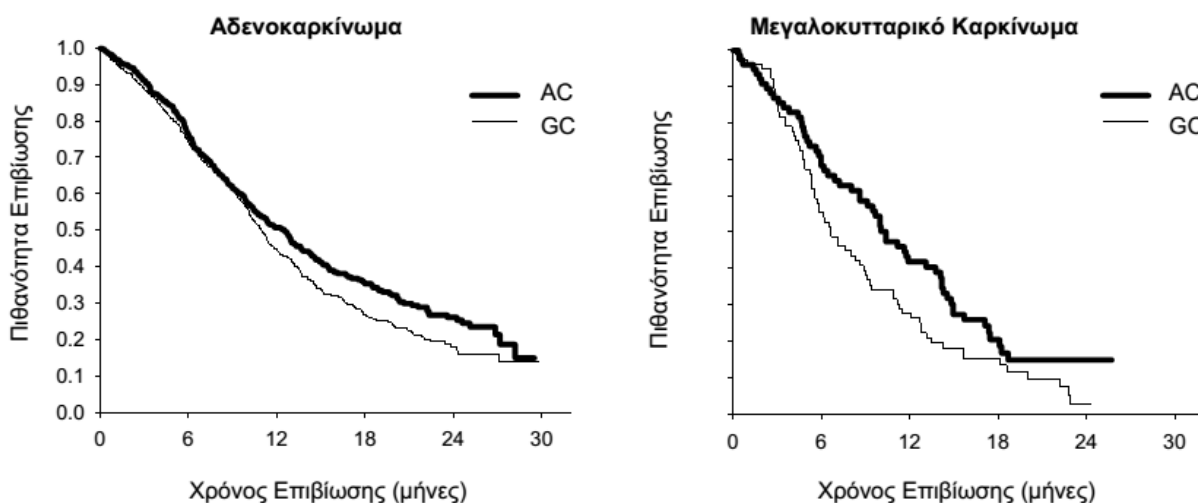
Απολεσματικότητα της πεμετρεξίδης+σισπλατίνης έναντι γεμισιταβίνης+σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.

ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)				Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI)	Τιμή – P ανωρότητας
	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 ^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

Συνομογραφίες : 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



Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις 2 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% $p = 0,021$).

Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (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 συνδυασμού με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ($n = 441$) έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BCS) ($n = 222$) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιελάμβανε 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 τη 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.

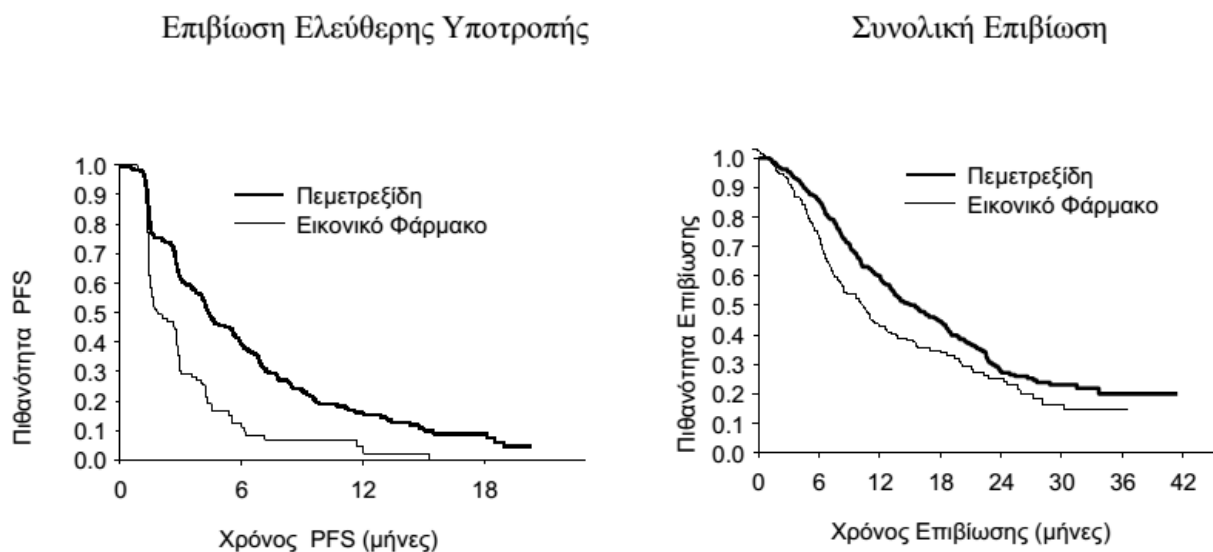
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) ($n = 581$, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 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 πεμετρεξίδης και στη μελέτη JMEN παρατηρήθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά ($n = 430$, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση), η διάμεση PFS ήταν 4,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 1,8 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), HR σχετικός κίνδυνος = 0,47, 95% CI = 0,37 – 0,60, $p = 0,00001$. Η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά ($n = 481$) ήταν 15,5 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 10,3 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος = 0,70 , 95% CI = 0,56 - 0,88, $p = 0,002$). Συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγικής φάσης η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά, ήταν 18,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 13,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος = 0,71, 95% CI = 0,56 – 0,88, $p = 0,002$).

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

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

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



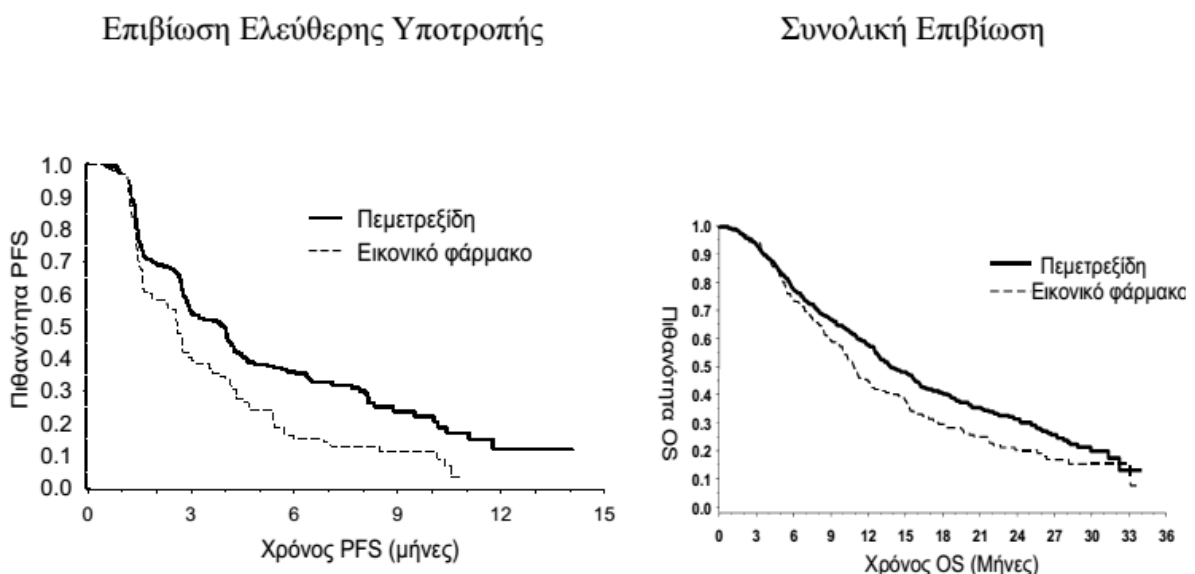
PARAMOUNT

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (PARAMOUNT), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης της πεμετρεξίδης σε συνδυασμού με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 359) έναντι 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 που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά και δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιελάμβανε 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 υπό 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 τυχαίοποιημένους ασθενείς, σύμφωνα 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 την συνολική επιβίωση (διάμεσος χρόνος 13,9 μήνες έναντι 11,0 μηνών, σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95% CI = 0,64 – 0,96, p = 0,0195). Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης επιβίωσης 28,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν εν ζωή ή δεν κατέστη εφικτή η επικοινωνία μαζί τους έναντι του 21,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Η σχετική επίδραση της θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν ομοιόμορφη σε όλες τις υποομάδες (περιλαμβανομένου του σταδίου της νόσου, της ανταπόκρισης στην εισαγωγική θεραπεία, της ECOG PS, του ιστορικού του καπνίσματος, του φύλου, της ιστολογίας και της ηλικίας) και παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στις μη προσαρμοσμένες OS και PFS αναλύσεις. Τα ποσοστά επιβίωσης του 1^{ου} και του 2^{ου} έτους για τους ασθενείς στη ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν 58% και 32% αντίστοιχα, συγκριτικά με το 45% και 21% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Από την αρχή της θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη ως εισαγωγική θεραπεία πρώτης γραμμής, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 14,0 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95% CI = 0,64 – 0,96). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά την μελέτη ήταν 64,3% για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 71,7% για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo).

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



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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης έπειτα από χορήγηση μονοθεραπείας, έχουν αξιολογηθεί σε 426 καρκινοπαθείς ασθενείς, με διάφορες μορφές συμπαγών όγκων, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 838 mg/m² και με έγχυση διάρκειας 10 λεπτών. Η πεμετρεξίδη έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 9 l/m². Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η εμετρεξίδη συνδέεται κατά 81% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η σύνδεση αυτή δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία ποικίλου βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας. Η πεμετρεξίδη υποβάλλεται σε περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται πρωτίστως στα ούρα 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 ιόντων). Η ολική συστηματική κάθαρση της πεμετρεξίδης είναι 91,8 ml/min και η ημίσεια ζωή αποβολής από το πλάσμα είναι 3,5 ώρες στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 90 ml/min). Η διατομική διακύμανση ως προς την κάθαρση είναι μέτρια περίπου 19,3%. Η ολική συστηματική έκθεση (AUC) της πεμετρεξίδης και η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος αυξάνουν αναλογικά με τη χορηγούμενη δόση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης παραμένουν σταθερές κατά τη χορήγηση πολλαπλών κύκλων χημειοθεραπείας.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Η χορήγηση 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 (E421)
Υδροχλωρικό οξύ (ρύθμιση pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (ρύθμιση 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. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Ασυμβατότητες

Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια

Διάλυμα μετά την ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα, για τη χρήση των διαλυμάτων μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραίωση, έχειδειχθεί ότι διαρκεί 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C ή 15°-25°C. Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως για την προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης. 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 θερμοκρασία 2° C έως 8° C ή 15°-25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Κλειστό φιαλίδιο

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και σφράγισμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι. Το φιαλίδιο είναι καλυμμένο με συρρικνωμένο πλαστικό περιβλημά. Κάθε φιαλίδιο των 50ml περιέχει 500mg πεμετρεξίδη (ως δινατριούχος πεμετρεξίδη ημιπενταϋδρική).

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραίωσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων CIAMBRA. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα πλεόνασμα της πεμετρεξίδης για να διευκολύνεται η παροχή της αναγραφόμενης ποσότητας.
3. Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυσταθεί με 4,2ml χλωριούχο νατρίου 9mg/ml (0,9%) ενέσιμου διαλύματος, χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδη 25mg/ml. Ανακινείστε απαλά κάθε φιαλίδιο μέχρι η περιεχόμενη κόνις να διαλυθεί πλήρως. Το διάλυμα μετά την ανασύσταση είναι διαυγές, με εμφάνιση χρώματος από άχρωμο έως κίτρινο ή κίτρινο-πράσινο χρώμα, χωρίς να επηρεάζεται ανεπιθύμητα η ποιότητα του προϊόντος. Το pH του διαλύματος μετά την ανασύσταση είναι μεταξύ 6.6 και 7.8. **Απαιτείται περαιτέρω αραίωση.**

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

Προφυλάξεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση:

Όπως συμβαίνει και με άλλους δυνητικά τοξικούς αντικαρκινικούς παράγοντες, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων για έγχυση της πεμετρεξίδης. Συνιστάται η χρήση γαντιών. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με το δέρμα, να πλύνετε αμέσως την περιοχή του δέρματος με άφθονο σαπούνι και νερό. Εάν το διάλυμα της πεμετρεξίδης έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες ξεπλύνετε αμέσως με νερό. Η πεμετρεξίδα είναι ένα προϊόν που δεν προκαλεί σοβαρό ερεθισμό στους γύρω ιστούς, σε περίπτωση εξαγγείωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης, που δν 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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxembourg

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1055/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Δεκέμβριος 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Π

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

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Germany

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας 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 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**

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

CIAMBRA 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Πεμετρεξίδη.

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

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

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Μαννιτόλη (E 421), υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου
(βλέπε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για εφάπαξ χορήγηση
Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και την αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

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

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

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

Κυταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxembourg

12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1055/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

CIAMBRA 100 MG

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: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN: {αριθμός}

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

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

CIAMBRA 100 mg για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Πεμετρεξίδη
Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και την αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

100 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

CIAMBRA 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Πεμετρεξίδη.

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

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

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη (E 421), υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου (βλέπε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για εφάπαξ χορήγηση
Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και την αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

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

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

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

Κυταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxembourg

12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1055/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

CIAMBRA 500 mg

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: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

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

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

CIAMBRA 500 mg για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Πεμετρεξίδη
Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την ανασύσταση και την αραιώση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

500 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ciambra 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ciambra 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

πεμετρεξίδη

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

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το 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 Ciambra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ciambra
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ciambra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Ciambra
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το CIAMBRA και ποια είναι η χρήση του

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

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

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

Το CIAMBRA 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 CIAMBRA 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 να χρησιμοποιήσετε το CIAMBRA

Μην χρησιμοποιήσετε το CIAMBRA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη πεμετρεξίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του CIAMBRA (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

- εάν θηλάζετε; θα πρέπει να διακόψετε τη γαλουχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το CIAMBRA
- εάν σας έχει χορηγηθεί πρόσφατα ή πρόκειται να σας χορηγηθεί εμβόλιο για τον κίτρινο πυρετό.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας ή στο νοσοκομειακό φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το CIAMBRA.

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

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 CIAMBRA. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση ή να αναβάλει τη θεραπεία σας, ανάλογα με τη γενική σας κατάσταση και εάν οι τιμές των αιμοσφαιρίων σας είναι υπερβολικά χαμηλές. Εάν συγχρόνως λαμβάνετε σισπλατίνη, ο γιατρός σας θα φροντίσει να έχετε προηγουμένως ενυδατωθεί επαρκώς και να έχετε λάβει την κατάλληλη θεραπεία πριν και μετά τη σισπλατίνη, ώστε να προληφθεί ο έμετος.

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

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

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

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

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του CIAMBRA στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και το CIAMBRA

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικό) ή αντιφλεγμονώδες φάρμακο, όπως τα φάρμακα που ονομάζονται “μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΦΑ)”, 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 CIAMBRA και/ή την κατάσταση της νεφρικής σας λειτουργίας, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει τα φάρμακα που μπορείτε να λάβετε, καθώς και πότε μπορείτε να τα λάβετε. Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας, να σας επιβεβαιώσουν, εάν κάποιο από τα φάρμακά σας ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ.

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

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, **ενημερώστε το γιατρό σας.** Η χρήση του CIAMBRA πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους ενδεχόμενους κινδύνους από τη λήψη του CIAMBRA κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CIAMBRA.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε το γιατρό σας.
Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CIAMBRA.

Γονιμότητα

Οι άνδρες συμβουλεύονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και μέχρι 6 μήνες μετά τη θεραπεία με CIAMBRA και κατά συνέπεια θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CIAMBRA και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Εάν επιθυμείτε να τεκνοποιήσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Επίσης, μπορείτε να αναζητήσετε συμβουλές σχετικά με την φύλαξη σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Το CIAMBRA περιέχει νάτριο

Το CIAMBRA 100mg περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Το CIAMBRA 500mg περιέχει 54 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 2,7% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πως να χρησιμοποιήσετε το CIAMBRA

Η συνιστώμενη δόση του CIAMBRA 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 νοσηλεύτής/-τρια ή ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσουν την ανάμιξη της κόνεως του CIAMBRA με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%), πριν σας χορηγηθεί το διάλυμα.

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

Όταν το CIAMBRA 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 CIAMBRA. Η έγχυση της σισπλατίνης διαρκεί περίπου 2 ώρες.

Θα πρέπει να λαμβάνετε την αγωγή σας μια φορά κάθε 3 βδομάδες.

Πρόσθετα φάρμακα:

Κορτικοστεροειδή: ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει δισκία στεροειδών (ισοδύναμο με 4mg δεξαμεθαμόνης δυο φορές την ημέρα), τα οποία πρέπει να λαμβάνετε την προηγούμενη, την ίδια και την επόμενη ημέρα από τη θεραπεία με CIAMBRA. 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 μια φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CIAMBRA. Θα πρέπει να πάρετε τουλάχιστον 5 δόσεις φυλλικού οξέος, κατά τις επτά προηγούμενες ημέρες από την πρώτη δόση του CIAMBRA. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φυλλικό οξύ για 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση του CIAMBRA. Θα σας χορηγηθεί επίσης μια

ένεση βιταμίνης B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από τη χορήγηση του CIAMBRA και στη συνέχεια κάθε 9 βδομάδες περίπου (διάστημα που αντιστοιχεί σε 3 κύκλους θεραπείας με CIAMBRA). 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 το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

- Πυρετό ή λοίμωξη: 38° C και άνω, εφίδρωση ή άλλα σημεία λοίμωξης (καθότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας μπορεί να είναι μικρότερος). Η λοίμωξη (σήψη) μπορεί να είναι σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.
- Εάν αρχίσετε να αισθάνεστε πόνο στο στήθος ή να έχετε ταχυκαρδία.
- Εάν έχετε πόνο, ερύθημα οίδημα ή έλκη στο στόμα σας.
- Αλλεργική αντίδραση: εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα αίσθημα καύσου ή νυγμού, ή πυρετό. 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).
- 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).
- Εάν εμφανίσετε ξαφνική δύσπνοια, έντονο πόνο στο στήθος ή βήχα με αιμόφυρτα πτύελα (μπορεί να είναι ένδειξη θρόμβου αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων).

Ανεπιθύμητες ενέργειες του CIAMBRA μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστεί σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων

Μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (αναιμία)

Μείωση αριθμού αιμοπεταλίων

Διάρροια

Έμετος

Πόνος, ερυθρότητα, διόγκωση ή πληγές στο στόμα σας

Ναυτία

Απώλεια όρεξης

Κόπωση (αδυναμία)

Αλωπεκία

Δυσκοιλιότητα

Απώλεια αίσθησης

Νεφροί: μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστεί έως 1 στους 10 ασθενείς)

Αλλεργικές αντιδράσεις: Δερματικό Εξάνθημα/αίσθημα καύσου ή νυγμού

Μόλυνση περιλαμβανομένης της σήψης

Πυρετός

Αφυδάτωση

Νεφρική ανεπάρκεια

Ερεθισμός του δέρματος και κνησμός
Πόνος στο στήθος
Μυϊκή αδυναμία
Επιπεφυκίτιδα (φλεγμονή του ματιού)
Στομαχική ενόχληση
Πόνος στην κοιλιά
Αλλαγή στη γεύση
Ήπαρ: μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος
Υγρά μάτια
Αυξημένος χρωματισμός του δέρματος
Όχι συχνές (μπορεί να εμφανιστεί έως 1 στους 100 ασθενείς)
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Γρήγορος καρδιακός ρυθμός
Φλεγμονή του επιθήλιου του οισοφάγου (στο λαιμό) έχει παρατηρηθεί με θεραπεία με CIAMBRA/ακτινοθεραπεία.
Κολίτιδα (φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, η οποία μπορεί να ακολουθείται από αιμορραγία του εντέρου ή του ορθού).
Διάμεση πνευμονίτιδα (ίνωση των αεροφόρων σάκων του πνεύμονα).
Οίδημα (περίσσεια υγρού στους ιστούς του σώματος, προκαλώντας οίδημα).
Ορισμένοι ασθενείς έχουν εμφανίσει έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ένα «μικρό – εγκεφαλικό» όταν έλαβαν CIAMBRA, κυρίως σε συνδυασμένη θεραπεία με άλλον αντικαρκινικό παράγοντα.
Πανκυτταροπενία – συνδυασμός χαμηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.
Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία (ίνωση των αεροφόρων σάκων του πνεύμονα που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία) μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία είτε πριν, είτε κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με CIAMBRA. Έχουν αναφερθεί, πόνος στα άκρα, χαμηλή θερμοκρασία και αποχρωματισμός.
Θρόμβοι αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική εμβολή).

Σπάνιες (μπορεί να εμφανιστεί έως 1 στους 1,000 ασθενείς)

Αναμνηστική ακτινοβολία (δερματικό εξάνθημα σαν σοβαρό έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία) μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα που είχε εκτεθεί παλιότερα σε ακτινοθεραπεία, από μέρες έως χρόνια μετά τη λήψη της ακτινοβολίας
Φυσαλιδώδεις δερματικές παθήσεις (φουσκάλες – φλύκταινες), περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson και της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων από αντισώματα).
Ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος)
Αναφυλακτική καταπληξία (σοβαρή αλλεργική αντίδραση).

Μη γνωστή: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα
Οίδημα των κάτω άκρων με πόνο και ερυθρότητα
Αυξημένη αποβολή ούρων
Δίψα και αυξημένη κατανάλωση νερού
Υπερνατριαιμία - αυξημένα επίπεδα νατρίου στο αίμα
Φλεγμονή του δέρματος, κυρίως των κάτω άκρων με οίδημα, πόνο και ερυθρότητα
Ενδέχεται να εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα και/ή τις καταστάσεις αυτές. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, όταν αρχίσετε να παρουσιάζετε κάποια τέτοια παρενέργεια.

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, 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, 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. Πως να φυλάσσεται το CIAMBRA

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

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Η χημική και φυσική σταθερότητα, κατά τη χρήση του διαλύματος για έγχυση, έχειδειχθεί ότι διαρκεί 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C ή 15°-25°C. Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως για την προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης. Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2° C έως 8° C ή 15°-25°C.

Το φάρμακο αυτό προορίζεται μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Και οποιοδήποτε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. 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. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το CIAMBRA

- Η δραστική ουσία είναι η πεμετρεξίδη.

CIAMBRA 100mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 χιλιοστόγραμμα πεμετρεξίδης (ως δινατριούχος πεμετρεξίδη ημιπενταϋδρική).

CIAMBRA 500mg : Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 χιλιοστόγραμμα πεμετρεξίδης (ως δινατριούχο πεμετρεξίδη ημιπενταϋδρική).

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 25mg/ml πεμετρεξίδης. Απαιτείται περαιτέρω αραίωση, πριν από τη χορήγηση, από τον γιατρό ή το νοσηλευτή (-τρια) του νοσοκομείου.

- Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη (E421), το υδροχλωρικό οξύ (ρύθμιση pH) και το υδροξείδιο του νατρίου (ρύθμιση pH) (βλέπε παράγραφο 2, «Το CIAMBRA περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του CIAMBRA και το περιεχόμενο της συσκευασίας

Το CIAMBRA είναι κόνις για πυκνό διάλυμα για τη παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και παρέχεται μέσα σε ένα φιαλίδιο. Είναι λυόφιλη κόνις λευκού έως υπόλευκου χρώματος.

Κάθε συσκευασία CIAMBRA περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και σφράγισμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι και είναι καλυμμένο με συρρικνωμένο πλαστικό περίβλημα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100mg ή 500mg πεμετρεξίδη (ως δινατριούχος πεμετρεξίδη).

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,

1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Λουξεμβούργο

Παραγωγός

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0

BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

BG Берлин-Хемп/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950

CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333

DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070

DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110

EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001

ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00

FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760

FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 36

HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301

IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744

IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976

IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801

LT UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691

LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210

MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976

NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976

NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545

PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00

PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500

RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32

SE Menarini International Operations Luxembourg S.A Tel.: +352 264976

SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730

SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160

UK A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Το παρόν φύλλο οδηγιών εγκρίθηκε 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> και στο δικτυακό τόπο του. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

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

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.

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

3. CIAMBRA 100 mg:

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

CIAMBRA 500 mg:

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

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

4. Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης μετά την ανασύσταση, πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με 100ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμου διαλύματος, χωρίς συντηρητικό και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.

5. Τα διαλύματα προς έγχυση της πεμετρεξίδης που προετοιμάζονται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες είναι συμβατά με τις συσκευές έγχυσης και τους σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη. Η πεμετρεξίδη έχει φυσική ασυμβατότητα με τους διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γαλακτικού διαλύματος Ringier και του ενέσιμου Ringier.

6. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά, για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και χρωματικών αλλοιώσεων, πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν τέτοια ευρήματα, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.

7. Τα διαλύματα της πεμετρεξίδης είναι μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την πεμετρεξίδη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Κατά τη διάρκεια μιας περιοδικής κανονιστικής αναθεώρησης της χρήσης της πεμετρεξίδης, αναφέρθηκε συχνά ένας αριθμός περιπτώσεων που περιγράφουν διαταραχές στον χρωματισμό. Δεδομένα από το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς αναγνώρισαν 141 περιπτώσεις διαταραχών στον χρωματισμό όπως η υπερχρώση (n=48) και οι διαταραχές στο χρωματισμό NEC (n=80) που αντιστοιχούν κυρίως σε μελάγχρωση ή υπέρχρωση, επίσης περιγράφηκε θετική απόσυρση και θετική επαναπρόκληση σε έναν αριθμό περιπτώσεων. Αυτό υποστηρίχθηκε περαιτέρω με δεδομένα από μια κλινική μελέτη. Ως εκ τούτου, υπάρχουν επαρκή στοιχεία που υποδηλώνουν μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της χρήσης πεμετρεξίδης και της υπέρχρωσης. Η Ενότητα 4.8 της ΠΧΠ ανανεώνεται ανάλογα με επακόλουθες αλλαγές στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Ένας αριθμός περιπτώσεων αναφέρει με μη γνωστή συχνότητα κυτταρίτιδα, ψευδοκυτταρίτιδα, δερματίτιδα και δέρμο-υποδερματίτιδα. Στα δεδομένα από το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς, αναγνωρίστηκαν 91 περιπτώσεις κυτταρίτιδας, 42 περιπτώσεις δερματίτιδας, 13 περιπτώσεις δέρμο-υποδερματίτιδας και 3 περιπτώσεις ψευδοκυτταρίτιδας. Ως εκ τούτου, υπάρχουν επαρκή στοιχεία που υποδηλώνουν μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της χρήσης πεμετρεξίδης και των λοιμωδών και μη λοιμωδών διαταραχών του δέρματος, του υποδέρματος ή /και του υποδόριου ιστού συμπεριλαμβανομένης της οξείας βακτηριακής δέρμο-υποδερματίτιδας, της κυτταρίτιδας, της ψευδοκυτταρίτιδας και της δερματίτιδας. Η Ενότητα 4.8 της ΠΧΠ ανανεώνεται ανάλογα με επακόλουθες αλλαγές στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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.