

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ALIMTA 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).

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, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λυόφιλη κόνις χρώματος λευκού έως υποκίτρινου ή πράσινο-κίτρινου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

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

Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

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

Το ALIMTA 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

Δοσολογία:

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

Το ALIMTA σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη

Η συνιστώμενη δόση του ALIMTA είναι 500 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών, την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών. Η συνιστώμενη δόση της σισπλατίνης είναι 75 mg/m² επιφάνειας σώματος, και εγχύεται για δύο ώρες, περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της πεμετρεξίδης, την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή 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 ALIMTA ως μονοθεραπεία

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του ALIMTA είναι 500 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση, διάρκειας 10 λεπτών, την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών.

Σχήμα προκαταρκτικής χορήγησης φαρμάκων

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

Για να μειωθεί η τοξικότητα, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη πρέπει, επίσης, να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος φυλλικό οξύ ή ένα πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει φυλλικό οξύ (350 έως 1000 μικρογραμμάρια) σε καθημερινή βάση. Θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον πέντε δόσεις φυλλικού οξέος τις επτά προηγούμενες ημέρες πριν από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και η χορήγηση των δόσεων αυτών πρέπει να συνεχιστεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για διάστημα 21 ημερών μετά την τελευταία δόση της πεμετρεξίδης. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να λάβουν μία ενδομυϊκή ένεση βιταμίνης B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και κατόπιν μία φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B₁₂ μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με τη πεμετρεξίδη.

Παρακολούθηση ασθενών

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πεμετρεξίδη πρέπει να παρακολουθούνται πριν από κάθε δόση, με μία γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού και του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Πριν από κάθε χορήγηση χημειοθεραπείας πρέπει να γίνονται βιοχημικές εξετάσεις αίματος, για να εκτιμηθεί η νεφρική και η ηπατική λειτουργία. Πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χορήγησης χημειοθεραπείας, οι ασθενείς απαιτείται να έχουν τις εξής μετρήσεις: Ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC-absolute neutrophil count) πρέπει να είναι ≥ 1.500 κύτταρα/mm³ και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 100.000 κύτταρα/mm³. Η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να είναι ≥ 45 ml/min.

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

Προσαρμογές της δόσης

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το ALIMTA (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 ALIMTA και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	75 % της προηγούμενης δόσης (για το ALIMTA και για τη σισπλατίνη)
Ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ με αιμορραγία ^α , ανεξάρτητα από το ναδίρ ANC	50 % της προηγούμενης δόσης (για το ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη – Μη Αιματολογικές τοξικότητες ^{α, β}		
	Δόση ALIMTA (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 ALIMTA 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 ALIMTA (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη— Νευροτοξικότητα		
Βαθμός κατά CTC^α	Δόση ALIMTA (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 ALIMTA 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 ALIMTA στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά το κακόηθες μεσοθελίωμα του υπεζωκότα και το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: (Συνήθης Τύπος-Υπολογισμού των Cockcroft και Gault ή Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης, με μετρήσεις με τη μέθοδο Tc99m-DPTA κάθαρσης ορού): Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται, κυρίως αμετάβλητη, μέσω νεφρικής απέκκρισης. Στις κλινικές μελέτες, σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 45 ml/min, δεν χρειάστηκαν άλλες προσαρμογές της χορηγούμενης δόσης, εκτός από τις συνιστώμενες για όλους γενικά τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χορήγηση της πεμετρεξίδης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 45 ml/min, επομένως δεν συνιστάται η χρήση του ALIMTA στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

Τρόπος χορήγησης:

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

Το ALIMTA 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 ALIMTA πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

Στη γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών που εκδηλώνεται με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία (ή πανκυτταροπενία) (βλέπε παράγραφο 4.8). Η μυελοκαταστολή αποτελεί τη συνήθη δόσοπεριοριστική τοξικότητα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για εκδήλωση μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και η χορήγηση της πεμετρεξίδης πρέπει να αναβάλλεται στους ασθενείς, έως ότου ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων (ANC) να επανέλθει σε ≥ 1.500 κύτταρα/mm³ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε ≥ 100.000 κύτταρα/mm³. Οι μειώσεις της δόσης για τους επόμενους κύκλους χορήγησης γίνονται με βάση το ναδίρ του ANC, του αριθμού των αιμοπεταλίων και της μέγιστης μη-αιματολογικής τοξικότητας, όπως παρατηρήθηκαν στον προηγούμενο κύκλο χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μικρότερη τοξικότητα καθώς και μείωση των αιματολογικών και των μη-αιματολογικών τοξικοτήτων Βαθμού 3/4, όπως ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία και λοίμωξη με ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε, πριν από τη χημειοθεραπεία, αγωγή με φυλλικό οξύ και βιταμίνη B₁₂. Επομένως, όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να

καθοδηγούνται για τη λήψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂, ως μέτρο προφύλαξης για τη μείωση της τοξικότητας της σχετιζόμενης με τη χημειοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

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

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

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

Σοβαρά νεφρικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί με την πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Πολλοί από τους ασθενείς που εμφάνισαν τα συμπτώματα αυτά, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένης της αφυδάτωσης ή της προϋπάρχουσας υπέρτασης ή του διαβήτη.

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

Σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ποσότητα συλλογής υγρού στον τρίτο χώρο θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο της δυνατότητας παροχέυσης του υγρού, πριν από τη χορήγηση της πεμετρεξίδης.

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

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

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

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά βλαπτικές επιδράσεις. Θα πρέπει να συνιστάται στους άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, καθώς και για τουλάχιστον 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 από 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 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 περίπου 54 mg νατρίου ανά φιαλίδιο. Να ληφθεί υπόψη για ασθενείς σε ελεγχόμενη διατροφή νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η πεμετρεξίδη κατά κύριο λόγο αποβάλλεται αμετάβλητη από τη νεφρική οδό, μέσω σωληναριακής απέκκρισης και σε μικρότερο βαθμό με σπειραματική διήθηση. Η συγχορήγηση των νεφροτοξικών 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 σωληναριακής απέκκρισης (π.χ. προβενεσίδη, πενικιλίνη), ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κάθαρσης της πεμετρεξίδης. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με την πεμετρεξίδη. Η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, όπου κρίνεται αναγκαίο.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 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 η πιροξικάμη ή η ροφεκοξίμπη, η ταυτόχρονη χορήγηση με πεμετρεξίδη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση των ΜΣΑΦ είναι απαραίτητη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ως προς την τοξικότητα, ειδικά την μυελοκαταστολή και την γαστρεντερική τοξικότητα.

Η πεμετρεξίδη υφίσταται περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική αναστολή της μεταβολικής κάθαρσης των φαρμάκων που 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. Στους άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να συνιστάται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, καθώς και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Συνιστάται να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης ή αποχή.

Εγκυμοσύνη

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

Θηλασμός

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-αποθήκευση σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. 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 μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση πεμετρεξίδης, είτε ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη θεραπεία, είναι μυελοκαταστολή που εκδηλώνεται ως αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία και γαστρεντερικές τοξικότητες, που εκδηλώνονται ως ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, φαρυγγίτιδα, βλεννογονίτιδα, και στοματίτιδα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νεφρική τοξικότητα, αυξημένα επίπεδα

αμινοτρανσφερασών, αλωπεκία, κόπωση, αφυδάτωση, εξάνθημα, λοίμωξη /σήψη και νευροπάθεια. Σπάνια αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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 δύο ομάδες θεραπείας, οι ασθενείς, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

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)	
			Τοξικό- τητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικό- τητα βαθμού 3 - 4 (%)	Τοξικό- τητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικό- τητα βαθμού 3 - 4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητι- κού 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
		Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	26.2	4.2	10.4	0.0
		Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	23.2	5.4	8.6	0.0
Διαταραχές του μεταβολι- σμού 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 γαστρε- ντερικού	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	Δυσπνεψία	5,4	0,6	0,6	0,0
Διαταραχές	Πολύ συχνές	Εξάνθημα	16.1	0.6	4.9	0.0

του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλωπεκία	11.3	0.0***	5.5	0.0***
	Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Κρεατινίνη αυξημένη	10.7	0.6	9.8
		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/ουροποιογεννητική”.

*** Σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria CTC) (v2.0 NCI 1998) του National Cancer Institute, η γειυστική 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 αναφέρθηκαν σε ποσοστό $< 1\%$ στους ασθενείς οι οποίοι τυχαίοποιημένα 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 τυχαίοποιημένα έλαβαν μονοθεραπεία πεμετρεξίδης με συμπληρώματα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂, καθώς και των 276 ασθενών, οι οποίοι τυχαίοποιημένα 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	
			Τοξικό- τητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικό- τητα βαθμού 3 - 4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητι- κού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση αριθμού Ουδετερόφιλων/ Κοκκιοκυττάρων	10.9	5.3	45.3	40.2
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	12.1	4.2	34.1	27.2
		Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	19.2	4.2	22.1	4.3
	Συχνές	Αιμοπετάλια μειωμένα	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 κρεατινίνη, κινητική νευροπάθεια, 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 αμινοτρανσφοράς της αλανίνης (15,2 % έναντι 1,9 %, αντίστοιχα). Οι διαφορές αυτές πιθανώς οφείλονται σε διαφορές του υπό μελέτη πληθυσμού, δεδομένου ότι οι μελέτες Φάσης 2 περιελάμβαναν και ασθενείς χωρίς προηγηθείσα 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 με 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 Ουδετερόφιλων/ Κοκκιοκυττάρων	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		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 δύο ομάδων θεραπείας έλαβαν πλήρη συμπληρωματική αγωγή φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂.

Κατηγορία/ οργάνου συστήματος	Συχνότητα*	Σύμβαμα**	Πεμετρεξίδη*** (N = 800)		Εικονικό φάρμακο*** (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 του 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 αλανίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, CTCAE = Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών, NCI = National Cancer Institute, SGOT = γλουταμινικός ορός οξυαλοακετικής 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 JMEN, για τη θεραπεία συντήρησης 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 ορού 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 τυχαιοποιήθηκαν 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.

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

Όχι συχνές περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί με την πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4).

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 παλιότερα 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 αιμολυτική αναιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει αγωγή με πεμετρεξίδη.

Σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικής καταπληξίας έχουν αναφερθεί.

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανάλογο φυλλικού οξέος, κωδικός ATC: L01BA04

Το ALIMTA (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 μεμβρανικών πρωτεϊνικών μεταφορικών συστημάτων που συνδέονται με το φολικό. Εντός του κυττάρου, η πεμετρεξίδη μετατρέπεται γρήγορα και αποτελεσματικά σε πολυγλουταμικές μορφές, μέσω του ενζύμου φολυπολυγλουταμική συνθετάση. Οι πολυγλουταμικές μορφές παραμένουν εντός των κυττάρων και είναι περισσότερο ισχυροί αναστολείς της TS και της GARFT. Η μετατροπή σε πολυγλουταμικές μορφές είναι μία διαδικασία εξαρτώμενη από το χρόνο και τη συγκέντρωση και η οποία πραγματοποιείται εντός των καρκινικών κυττάρων και σε μικρότερο βαθμό στους φυσιολογικούς ιστούς. Οι πολυγλουταμικοί μεταβολίτες έχουν αυξημένη ενδοκυτταρική διάρκεια ημιζωής, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη διάρκεια δράσης του φαρμάκου στα καρκινικά κύτταρα.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα:

Μεσοθηλίωμα:

Η EMPHACIS, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή, φάσης 3, κλινική μελέτη του ALIMTA μαζί με σισπλατίνη έναντι μόνης της σισπλατίνης σε ασθενείς, χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία, με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία

με ALIMTA και σισπλατίνη είχαν κλινικά σημαντικό επιπλέον όφελος διάμεσης επιβίωσης 2,8 μηνών, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μόνη τη σισπλατίνη.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης, προστέθηκαν στη θεραπεία των ασθενών συμπληρώματα χαμηλής δόσης φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂, προκειμένου να μειωθεί η τοξικότητα. Η πρωταρχική ανάλυση αυτής της κλινικής μελέτης πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό όλων των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας και οι οποίοι έλαβαν φάρμακο της μελέτης (τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία). Μία ανάλυση των υποομάδων πραγματοποιήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης (πλήρης χορήγηση συμπληρωμάτων). Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

**Αποτελεσματικότητα του ALIMTA με σισπλατίνη έναντι σισπλατίνης
στο Κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα**

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία		Ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα	
	ALIMTA/ σισπλατίνη (N = 226)	Σισπλατίνη (N = 222)	ALIMTA/ 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 του 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	

Συνομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

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

** Στην ομάδα υπό ALIMTA/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 ALIMTA/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 του ALIMTA/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 ALIMTA. Το ALIMTA 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

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη, φάσης 3, του ALIMTA 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 ALIMTA (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 ALIMTA. Ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) στο αποτέλεσμα της θεραπείας στη συνολική επιβίωση, έδειξε υπεροχή του ALIMTA έναντι της ντοσεταξέλης σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), εκτός των περιπτώσεων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n=399, 9,3 έναντι 8,0 μήνες, προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος HR = 0.78 95 %, CI = 0.61-1.00, p = 0,047) και υπεροχή της ντοσεταξέλης όταν τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n=172, 6.2 έναντι 7.4 μήνες, προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος HR = 1.56; 95 %, CI=1.08-2.26, p =0.018). Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δυο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας του ALIMTA.

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

Αποτελεσματικότητα του ALIMTA έναντι ντοσεταξέλης στον NSCLC – ITT πληθυσμός

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

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

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

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού κλινική μελέτη, Φάσης 3, του ALIMTA 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 ALIMTA και σισπλατίνη (ITT-Intent to Treat Population, n = 862) ανταποκρίθηκε στο πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης και έδειξε παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με τη θεραπεία με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη (ITT, n = 863) όσον αφορά την συνολική επιβίωση (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 0.94; 95 %, CI 0.84-1.05). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν σε αυτή τη μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) PS 0 ή 1.

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

Η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας: ο διάμεσος PFS ήταν 4.8 μήνες επιβίωσης για το ALIMTA 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 το ALIMTA 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.

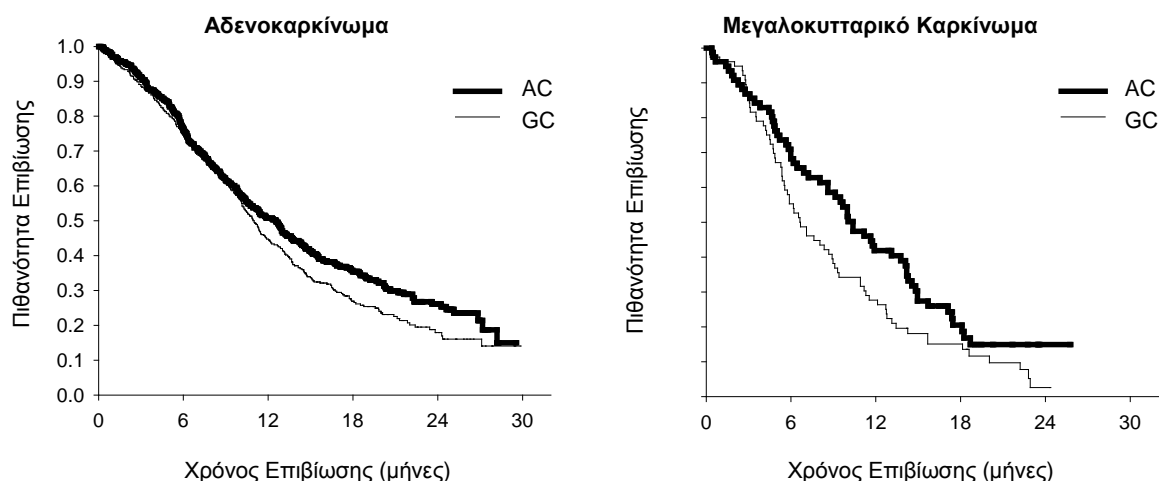
Αποτελεσματικότητα του ALIMTA + σισπλατίνης έναντι της γεμισταβίνης + σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.

ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95 % CI)				Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI)	Τιμή- P ανωτερότητας
	ALIMTA + σισπλατίνη		Γεμισταβίνη + σισπλατίνη			
ITT πληθυσμός (N = 1725)	10.3 (9.8 – 11.2)	N=862	10.3 (9.6 – 10.9)	N=863	0.94 ^α (0.84 – 1.05)	0.259
Αδενοκαρκίνωμα (N=847)	12.6 (10.7 – 13.6)	N=436	10.9 (10.2 – 11.9)	N=411	0.84 (0.71–0.99)	0.033
Μεγαλοκυτταρικό (N=153)	10.4 (8.6 – 14.1)	N=76	6.7 (5.5 – 9.0)	N=77	0.67 (0.48–0.96)	0.027
Άλλα (N=252)	8.6 (6.8 – 10.2)	N=106	9.2 (8.1 – 10.6)	N=146	1.08 (0.81–1.45)	0.586
Πλακώδη κύτταρα (N=473)	9.4 (8.4 – 10.2)	N=244	10.8 (9.5 – 12.1)	N=229	1.23 (1.00–1.51)	0.050

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

^α Στατιστικά σημαντικό για μη κατωτερότητα, με το συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης για τον σχετικό κίνδυνο (HR) επαρκώς χαμηλότερο από το 1.17645, όριο για μη κατωτερότητα (p <0.001).

Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για τη συνολική επιβίωση ανά ιστολογικό υπότυπο



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

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ALIMTA 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 %, $p = 0.021$).

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 του ALIMTA σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ($n = 441$) έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ($n = 222$) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιλάμβανε Σισπλατίνη ή Καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με Γεμισιταβίνη, Πακλιταξέλη ή Ντοσεταξέλη. Η διπλή θεραπεία πρώτης γραμμής με ALIMTA δεν συμπεριλήφθηκε. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος σε αυτή την μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) 0 ή 1. Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία συντήρησης έως την επιδείνωση της νόσου. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια υπολογίστηκαν από την ημέρα της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο όρο 5 κύκλους θεραπείας συντήρησης με ALIMTA 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 ALIMTA.

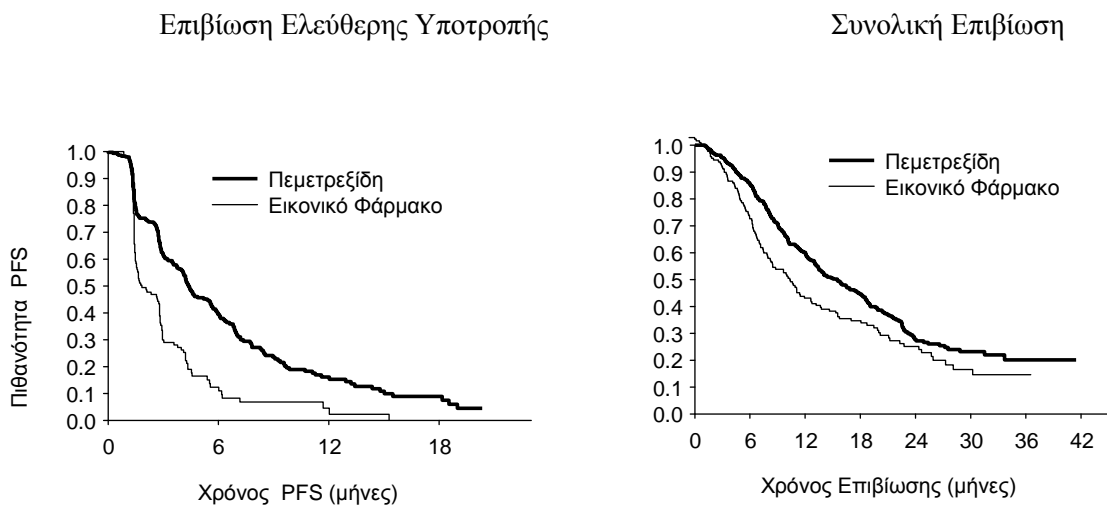
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με ALIMTA σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) ($n=581$, πληθυσμός υπο ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 μήνες αντίστοιχα) (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 ALIMTA 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 του ALIMTA 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 υπο ανεξάρτητη ανασκόπηση), η διάμεση PFS ήταν 4,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 το ALIMTA δεν έχει πλεονεκτήματα έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo).

Ανάμεσα στις ιστολογικές υποομάδες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας του ALIMTA.

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



PARAMOUNT

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (PARAMOUNT), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης συνέχισης με το ALIMTA σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 359) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 180) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά και δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους θεραπείας πρώτης γραμμής που περιλάμβανε ALIMTA σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Από τους 939 ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA και 4 κύκλους με εικονικό φάρμακο (placebo). Συνολικά 169 ασθενείς (47,1 %) ολοκλήρωσαν ≥ 6 κύκλους θεραπείας συντήρησης με ALIMTA, που αντιστοιχούν σε τουλάχιστον ≥ 10 κύκλους θεραπείας με ALIMTA.

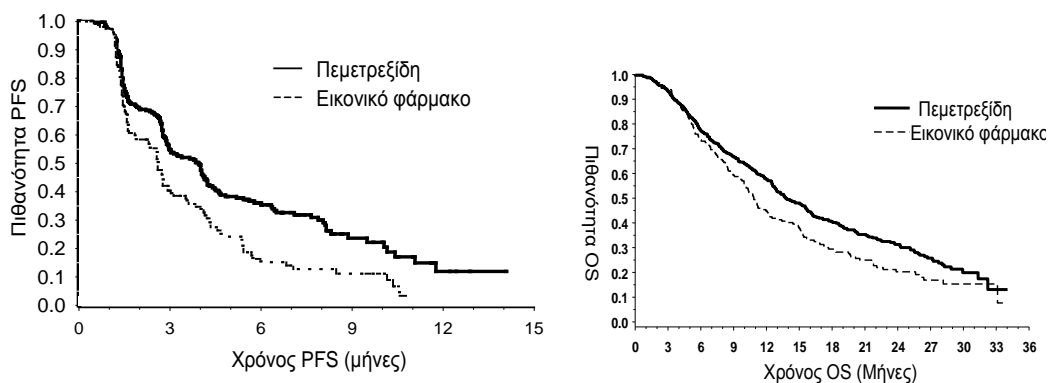
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με ALIMTA σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) ($n = 472$, πληθυσμός υπο ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 3,9 και 2,6 μήνες αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,64, 95 % CI = 0,51- 0,81, $p = 0,0002$). Η ανεξάρτητη ανασκόπηση των απεικονιστικών εξετάσεων των ασθενών επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την PFS. Για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς σύμφωνα με τους ερευνητές, η διάμεση επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) που μετρήθηκε από την έναρξη της εισαγωγικής πρώτης γραμμής θεραπείας με ALIMTA και σισπλατίνη, ήταν 6,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με ALIMTA 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 ALIMTA και σισπλατίνη (4 κύκλοι), η θεραπεία με ALIMTA ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι του εικονικού φαρμάκου για τη συνολική επιβίωση (διάμεσος χρόνος 13,9 μήνες έναντι 11,0 μηνών, σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96, $p = 0,0195$). Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης επιβίωσης, 28,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με ALIMTA 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 ALIMTA 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 στην ομάδα θεραπείας με ALIMTA 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 ALIMTA και σισπλατίνη ως εισαγωγική θεραπεία πρώτης γραμμής, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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):

Επιβίωση Ελεύθερης Υποτροπής

Συνολική Επιβίωση



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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης έπειτα από χορήγηση μονοθεραπείας, έχουν αξιολογηθεί σε 426 καρκινοπαθείς ασθενείς, με διάφορες μορφές συμπαγών όγκων, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 838 mg/m² και με έγχυση διάρκειας 10 λεπτών. Η πεμετρεξίδη έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 9 l/m². Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη συνδέεται κατά 81% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η σύνδεση αυτή δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία ποικίλου βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας. Η πεμετρεξίδη υποβάλλεται σε περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται πρωτίστως στα ούρα και 70 % έως 90 % της χορηγηθείσας δόσης αποβάλλεται, αμετάβλητη στα ούρα, εντός του πρώτου 24-ώρου από τη χορήγηση. Οι μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η πεμετρεξίδη εκκρίνεται ενεργά από το OAT3 (οργανικό μεταφορέα ανιόντων). Η ολική συστηματική κάθαρση της πεμετρεξίδης είναι 91,8 ml/min και η ημίσεια ζωή αποβολής από το πλάσμα είναι 3,5 ώρες στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 90 ml/min). Η διατομική διακύμανση ως προς την κάθαρση είναι μέτρια περίπου 19,3 %. Η ολική συστηματική έκθεση (AUC) της πεμετρεξίδης και η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος αυξάνουν αναλογικά με τη χορηγούμενη δόση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης παραμένουν σταθερές κατά τη χορήγηση πολλαπλών κύκλων χημειοθεραπείας.

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Υδροχλωρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο
3 χρόνια.

Διάλυμα μετά την ανασύσταση και περαιτέρω αραίωση

Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα του ALIMTA μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραίωση δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά. Η χημική και φυσική σταθερότητα, για τη χρήση των διαλυμάτων μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραίωση, έχει δειχθεί ότι διαρκεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασίες 2° C έως 8° C.

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 που περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη.
Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA
Houten
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/290/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Σεπτεμβρίου 2004
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Σεπτεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Νοέμβριος 2012

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