

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INOPEM 25mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg πεμετρεξίδης (ως διαργινινούχο άλας πεμετρεξίδης).

Κάθε φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg πεμετρεξίδης (ως διαργινινούχο άλας πεμετρεξίδης).

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg πεμετρεξίδης (ως διαργινινούχο άλας πεμετρεξίδης).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Το Inorem περιέχει 140 mg προπυλενγλυκόλης σε κάθε φιαλίδιο των 4 ml, που ισοδυναμούν με 35 mg/ml.

Το Inorem περιέχει 700 mg προπυλενογλυκόλης σε κάθε φιαλίδιο των 20 ml, που ισοδυναμούν με 35 mg/ml.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο προς καφέ, καφέ-κίτρινο ή πράσινο-κίτρινο διάλυμα.

Το pH του πυκνού διαλύματος είναι μεταξύ 8.3 και 9.0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακήθης μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Το Inorem σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη-εγχειρήσιμο κακήθης μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, οι οποίοι δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία προηγουμένως.

Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το Inorem 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 όπου κυριαρχούν ιστολογικά τα πλακώδη κύτταρα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Inorem 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 εξελιχθεί αμέσως μετά τη χημειοθεραπεία με βάση τον λευκόχρυσο (πλατίνη) (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Inorem 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 (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Το Inorem σε συνδυασμό με σισπλατίνη

Η συνιστώμενη δόση του Inorem 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 εγχέεται για δύο ώρες, περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της πεμετρεξίδης, την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντιεμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες χορηγήσεως).

Το Inoprem ως μονοθεραπεία

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του Inoprem 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Παρακολούθηση ασθενών

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πεμετρεξίδη πρέπει να παρακολουθούνται πριν από κάθε χορήγηση, 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 χορηγήσεως

Οι προσαρμογές χορηγήσεως κατά την έναρξη του επόμενου κύκλου πρέπει να γίνονται με βάση το αιματολογικό ελάχιστο 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 ασθενή. 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 Inoprem ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Πίνακας 1: Δοσολογική διαφοροποίηση για το Inoprem (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Αιματολογικές τοξικότητες	
Ελάχιστο ANC $< 500/\text{mm}^3$ και ελάχιστο αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% της προηγούμενης δόσης (για το Inoprem και τη σισπλατίνη)

Ελάχιστο αιμοπεταλίων <math><50.000/mm^3</math>, ανεξάρτητα από το ελάχιστο ANC	75% της προηγούμενης δόσης (για το Inorem και τη σισπλατίνη)
Ελάχιστο αιμοπεταλίων <math><50.000/mm^3</math> με αιμορραγία ^α , ανεξάρτητα από το ελάχιστο ANC	50% της προηγούμενης δόσης (για το Inorem και τη σισπλατίνη)

^α Τα Κριτήρια αυτά είναι σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0, NCI 1998) του National Cancer Institute, ορισμός του \geq CTC Βαθμού 2 αιμορραγία. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν μη-αιματολογικές τοξικότητες \geq Βαθμού 3 (εκτός της νευροτοξικότητας), η χορήγηση του Inorem πρέπει να ανασταλεί, έως την υποχώρηση αυτών σε τιμή μικρότερη ή ίση με την τιμή προ της χορήγησης χημειοθεραπείας, για το συγκεκριμένο ασθενή. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δοσολογική διαφοροποίηση για το Inorem (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Μη-Αιματολογικές τοξικότητες^{α, β}		
	Δόση Inorem (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% της προηγούμενης δόσης

^αΚοινά Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0, NCI 1998) του National Cancer Institute

^βΕκτός της νευροτοξικότητας

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

Πίνακας 3: Δοσολογική διαφοροποίηση για το Inorem (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Νευροτοξικότητα		
Βαθμός κατά CTC^α	Δόση Inorem (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

^αΚοινά Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0, NCI 1998) του National Cancer Institute

Η θεραπεία με Inorem 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 Inorem στον παιδιατρικό πληθυσμό, στο κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα και το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Νεφρική δυσλειτουργία

(Συνήθης Τύπος Υπολογισμού των Cockcroft και Gault ή Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης με μετρήσεις με τη μέθοδο κάθαρσης ορού Tc99m-DPTA): η πεμετρεξίδη αποβάλλεται, κυρίως

αμετάβλητη, μέσω νεφρικής απέκκρισης. Στις κλινικές μελέτες, σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 45 ml/min, δε χρειάστηκαν άλλες προσαρμογές της χορηγούμενης δόσης, εκτός από τις συνιστώμενες για όλους γενικά τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χορήγηση πεμετρεξίδης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 45 ml/min, επομένως δε συνιστάται η χρήση του πεμετρεξίδης στους ασθενείς αυτούς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Το Inorem είναι για ενδοφλέβια χρήση. Το Inorem πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών, την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών.

Για τις προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν το χειρισμό ή τη χορήγηση του Inorem και για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του Inorem πριν τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

Στη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών, που εκδηλώνεται με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία (ή πανκυτταροπενία) (βλ. παράγραφο 4.8). Η μυελοκαταστολή αποτελεί τη συνήθη δόσοπεριοριστική τοξικότητα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για εκδήλωση μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και η πεμετρεξίδη δεν πρέπει να χορηγείται 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 ελάχιστο του ANC, του αριθμού των αιμοπεταλίων και της μέγιστης μη-αιματολογικής τοξικότητας, όπως παρατηρήθηκαν στον προηγούμενο κύκλο χορήγησης (βλ. 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 3/4, παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε, πριν από τη χημειοθεραπεία, αγωγή με φυλλικό οξύ και βιταμίνη Β₁₂. Επομένως, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να καθοδηγούνται προς λήψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β₁₂, ως μέτρο προφύλαξης για τη μείωση της τοξικότητας που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία (βλ. 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 (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν έχει μελετηθεί επαρκής αριθμός ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 45 ml/min. Επομένως, δε συνιστάται η χρήση της πεμετρεξίδης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <45 ml/min

(βλ. 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 ιβουπροφαίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (>1,3 g ημερησίως), για 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλ. παράγραφο 4.5).

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 (βλ. 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 νεφρογενή άποιου διαβήτη (π.χ. υπερνατριαιμία).

Η επίδραση της συλλογής υγρού σε τρίτο διαμέρισμα, 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 στο τρίτο διαμέρισμα δεν παρουσίασαν καμία διαφορά στη δόση της πεμετρεξίδης όσον αφορά την κανονικοποιημένη συγκέντρωση στο πλάσμα ή την κάθαρση σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς συλλογή υγρού τρίτου διαμερίσματος. Συνεπώς, η παροχέτευση του υγρού του τρίτου διαμερίσματος πριν από τη θεραπεία με πεμετρεξίδη θα πρέπει να εξεταστεί, αλλά μπορεί να μην είναι και απαραίτητη.

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

Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων 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 (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ανοσοκατασταλμένη κατάσταση είναι συνήθης σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση εμβολίων ζώντων εξασθενημένων μικροοργανισμών δε συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

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

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

Περιπτώσεις πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία είτε πριν, είτε 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, εβδομάδες ή χρόνια πριν.

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. Συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά αγκύλης, παράγωγα λευκοχρύσου (πλατίνης), κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να έχει ως 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.

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 ιβουπροφαίνη >1.600 mg/ημέρα) και ακετυλοσαλικυλικού οξέος ($\geq 1,3$ g/ημέρα), ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση της πεμετρεξίδης και συνεπώς να αυξήσει την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την πεμετρεξίδη. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ταυτόχρονα με την πεμετρεξίδη, 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 μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ (όπως η ιβουπροφαίνη) ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος, θα πρέπει να αποφεύγεται για 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων στους καρκινοπαθείς, είναι συχνή η χρήση αντιπηκτικής αγωγής. Η υψηλή ενδοατομική μεταβλητότητα της κατάστασης πηκτικότητας κατά τη διάρκεια των νοσημάτων, καθώς και η πιθανότητα αλληλεπίδρασης της από του στόματος χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής και της αντικαρκινικής χημειοθεραπείας, απαιτούν αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του INR (International Normalised Ratio, Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος), σε περίπτωση που αποφασιστεί χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων στον ασθενή.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση εμβολίου κίτρινου πυρετού, κίνδυνος θανατηφόρας γενικευμένης ασθένειας από τη χορήγηση του εμβολίου (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση εμβολίων ζώντων εξασθενημένων μικροοργανισμών (εκτός του εμβολίου κίτρινου πυρετού, για το οποίο αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση), κίνδυνος συστηματικής, ενδεχομένως θανατηφόρας, ασθένειας. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς που

βρίσκονται ήδη σε ανοσοκατασταλαμένη κατάσταση λόγω του υποκειμένου νοσήματος. Στις περιπτώσεις που διατίθεται, μπορεί να χορηγηθεί ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο (πολιομυελίτιδα) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη. Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά ζημιογόνες επιδράσεις. Στους άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας συνιστάται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Συνιστάται να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης ή αποχή.

Κύηση

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

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεμετρεξίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δε μπορούν να αποκλειστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει. Συνιστάται η διακοπή της γαλουχίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Επειδή η θεραπεία με πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει μη αναστρέψιμη στειρότητα, οι άνδρες πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η πεμετρεξίδη ενδέχεται να προκαλέσει κόπωση. Συνεπώς, εάν παρατηρηθεί το συμβάν αυτό, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας

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

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Η ακόλουθη σύμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και Μη-γνωστές (δε μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των Βαθμών, ανεξάρτητα από την αιτιότητα, προερχόμενες από τις βασικές εγκριτικές μελέτες: JMEI (Πεμετρεξίδη έναντι Ντοσεταξέλης), JMDB (Πεμετρεξίδη και Σισπλατίνη έναντι GEMZAR και Σισπλατίνης), JMCH (Πεμετρεξίδη και Σισπλατίνη έναντι Σισπλατίνης), JMEN και PARAMOUNT (Πεμετρεξίδη και βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα έναντι εικονικού φαρμάκου και βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας) και από την μετεγκριτική κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ^α Φαρυγγίτιδα	Σηψαιμία ^β			Δερμοϋποδερμα- τίτιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	Εμπύρετη ουδετεροπενία Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	Πανκυτταροπε- νία	Αυτοάνοση αιμολυτική αναμία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθη- σία		Αναφυλακτική καταπληξία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχές της γεύσης Περιφερική κινητική νευροπάθεια Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη	Αγγειακό εγκεφαλικό συμβάν Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Ενδοκρανιακή αιμορραγία			
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα Ξηροφθαλμία Αυξημένη δακρύρροια Ξηρή κερατοεπιπε- φυκίτιδα Οίδημα βλεφάρου Νόσος της οφθαλμικής επιφάνειας				
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια	Στηθάγχη Έμφραγμα του			

		Αρρυθμία	μυοκαρδίου Στεφανιαία νόσος Υπερκοιλιακή αρρυθμία			
Αγγειακές διαταραχές			Περιφερική ισχαιμία ^γ			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Πνευμονική εμβολή Διάμεση πνευμονίτιδα ^{β, δ}			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Στοματίτιδα Ανορεξία Έμετος Διάρροια Ναυτία	Δυσπεψία Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος	Αιμορραγία του ορθού Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Διάτρηση του εντέρου Οισοφαγίτιδα Κολίτιδα ^ε			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένη αμινοτρανσφε- ράση αλανίνης Αυξημένη αμινοτρανσφε- ράση ασπαρτικού		Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Αποφολίδωση του δέρματος	Υπέρχρωση Κνησμός Πολύμορφο ερύθημα Αλωπεκία Κνίδωση		Ερύθημα	Σύνδρομο Stevens Johnson ^β Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^β Πεμφιγοειδές Δερματίτιδα πομφολυγώδης Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση Ερυθηματώδες οίδημα ^ς Ψευδοκυτταρίτιδα Δερματίτιδα Έκζεμα Κνήφη	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης Αυξημένη κρεατινική αίματος	Νεφρική ανεπάρκεια Μειωμένος Ρυθμός σπειραματικής διήθησης				Νεφρογενής άποιος διαβήτης Νεφρική σωληναριακή νέκρωση

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

^αμε ή χωρίς ουδετεροπενία

^βσε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρα

^γμερικές φορές κατέληξαν σε νέκρωση των άκρων

^δμε αναπνευστική ανεπάρκεια

^επαρατηρήθηκε μόνο σε συνδυασμό με σισπλατίνη

^ςκυρίως των κάτω άκρων

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, βλεννογονίτιδα, αισθητική πολυνευροπάθεια και εξάνθημα. Οι αναμενόμενες επιπλοκές της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν την 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 στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας της πεμετρεξίδης, θα πρέπει να εξετάζεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανάλογο φυλλικού οξέος, κωδικός ATC: L01BA04

Το Inorem (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 αντιφυλλικός

παράγοντας, μέσω της αναστολής της θυμιδυλικής συνθάσης (TS), της διυδροφυλλικής αναγωγής (DHFR) και της φορμυλοτρανσφεράσης γλυκιναμιδικού-ριβονουκλεοτιδίου (GARFT), που είναι σημαντικά, εξαρτώμενα του φυλλικού, ένζυμα που εμπλέκονται στη *de novo* βιοσύνθεση των νουκλεοτιδίων θυμιδίνης και πουρίνης. Η πεμετρεξίδη μεταφέρεται εντός των κυττάρων, μέσω και του μεταφορέα ανηγμένου φυλλικού και μέσω των μεμβρανικών πρωτεϊνικών μεταφορικών συστημάτων φυλλικών. Εντός του κυττάρου, η πεμετρεξίδη μετατρέπεται γρήγορα και αποτελεσματικά σε πολυγλουταμικές μορφές, μέσω του ενζύμου φυλλυλ-πολυγλουταμική συνθετάση. Οι πολυγλουταμικές μορφές παραμένουν εντός των κυττάρων και είναι ισχυρότεροι 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 και εντός των καρκινικών κυττάρων, και στους φυσιολογικούς ιστούς, αλλά σε μικρότερο βαθμό. 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 πεμετρεξίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, για τις ήδη εγκεκριμένες ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μεσοθηλίωμα

Η EMPHACIS, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, απλά-τυφλή, φάσης 3 κλινική μελέτη της πεμετρεξίδης 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 κύρια ανάλυση αυτής της κλινικής μελέτης πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό όλων των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας και έλαβαν φάρμακο της μελέτης (τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία). Μια ανάλυση υποομάδας 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 αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον ακόλουθο Πίνακα.

Πίνακας 5: Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης με σισπλατίνη έναντι σισπλατίνης στο κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία		Ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα	
	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη (N=226)	Σισπλατίνη (N=222)	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη (N=168)	Σισπλατίνη (N=163)
Διάμεση συνολική επιβίωση (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 εξέλιξης 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	

Συντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

* Η τιμή-p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων

** Στην ομάδα υπό πεμετρεξίδη/σισπλατίνη, τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία (N=225) και 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 Συμπτωμάτων Καρκίνου του Πνεύμονα (Lung Cancer Symptom Scale). Επίσης, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας. Η διάκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας επιτεύχθηκε με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας στο σκέλος της πεμετρεξίδης/σισπλατίνης και την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου στην ομάδα ελέγχου.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα που έλαβαν μονοθεραπεία με πεμετρεξίδη. Η πεμετρεξίδη σε δόση 500 mg/m² μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε 64 ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Συνολικά, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 14,1%.

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

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής σήμανσης 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 διάμεσο χρόνο επιβίωσης 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη (ITT-Intent to Treat Population, N=283) και 7,9 μήνες 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 μηνών, προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου 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 μηνών, προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου HR=1,56, 95% CI=1,08-2,26, p=0,018). Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δυο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά τα χαρακτηριστικά 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 εξέλιξης) για την πεμετρεξίδη είναι παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με ντοσεταξέλη (N=41) και των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ντοσεταξέλη (N=540).

Πίνακας 6: Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης στο NSCLC – ITT πληθυσμός

	Πεμετρεξίδη (N=283)	Ντοσεταξέλη (N=288)
Χρόνος επιβίωσης (μήνες)		
▪ 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	
Ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση (μήνες)		
▪ Διάμεσος	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Χρόνος αποτυχίας της θεραπείας (μήνες)		
▪ Διάμεσος	2,3	2,1
▪ HR (95% CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Ανταπόκριση (N: αριθμός ασθενών που πληρούν τα κριτήρια για ανταπόκριση)		
▪ Ποσοστό ανταπόκρισης (%) (95% CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Σταθερή νόσος (%)	45,8	46,4

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = λόγος κινδύνου, ITT (Intent to Treat) = πρόθεση θεραπείας, N = συνολικός αριθμός ασθενών.

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

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής σήμανσης κλινική μελέτη Φάσης 3, της πεμετρεξίδης με σισπλατίνη, έναντι γεμισιταβίνης με σισπλατίνη, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό (Σταδίου IIIb ή IV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), έδειξε ότι η θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη (ITT-Intent to Treat Population, N=862) πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης και είχε παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με τη θεραπεία με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη (ITT N=863) στη συνολική επιβίωση (προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου 0,94, 95% CI=0,84-1,05). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) 0 ή 1.

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

Η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας: ο διάμεσος PFS ήταν 4,8 μήνες επιβίωσης για την πεμετρεξίδη με σισπλατίνη, έναντι 5,1 μηνών επιβίωσης για τη γεμισιταβίνη με σισπλατίνη (προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου 1,04, 95% CI=0,94-1,15) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 30,6% (95% CI=27,3-33,9) για την πεμετρεξίδη 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 κατωτέρω πίνακα.

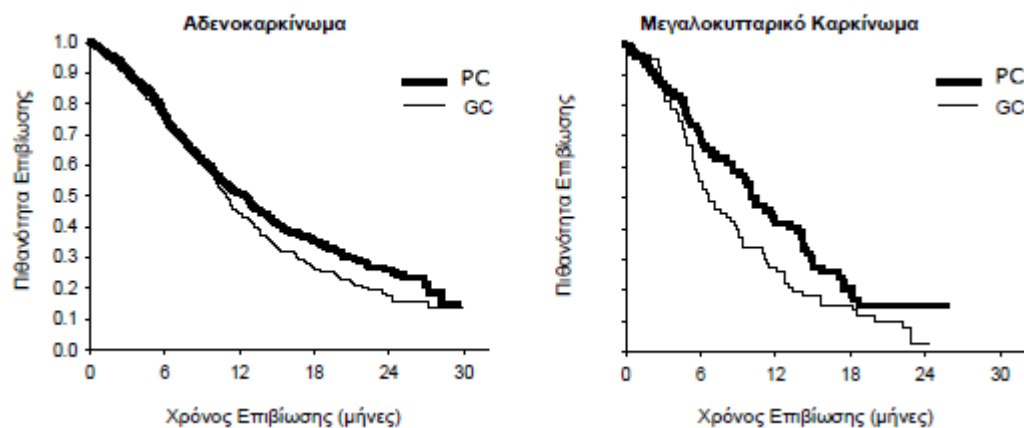
Πίνακας 7: Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης + σισπλατίνης έναντι της γεμισιταβίνης + σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες

ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες	Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)				Προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου (HR) (95% CI)	Τιμή- P ανωτερότητας
	Πεμετρεξίδη + σισπλατίνη		Γεμισιταβίνη + σισπλατίνη			
ITT πληθυσμός (N=1725)	10,3 (9,8 –11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^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 το λόγο κινδύνου (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 σχετικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο ιστολογικών υποομάδων, όσον αφορά τα χαρακτηριστικά ασφάλειας της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με 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/δαρβοποιητίνης (10,4% έναντι 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% έναντι 6,1%, $p=0,004$) και σκευάσματα σιδήρου (4,3% έναντι 7,0%, $p=0,021$).

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

JMEN

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-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 βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (N=441) έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (N=222), σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν παρουσίασαν εξέλιξη μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής με Σισπλατίνη ή Καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με Γεμισιταβίνη, Πακλιταξέλη ή Ντοσεταξέλη. Διπλή θεραπεία πρώτης γραμμής με πεμετρεξίδη δε 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 εξέλιξη της νόσου. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια υπολογίστηκαν από τη μέρα 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.

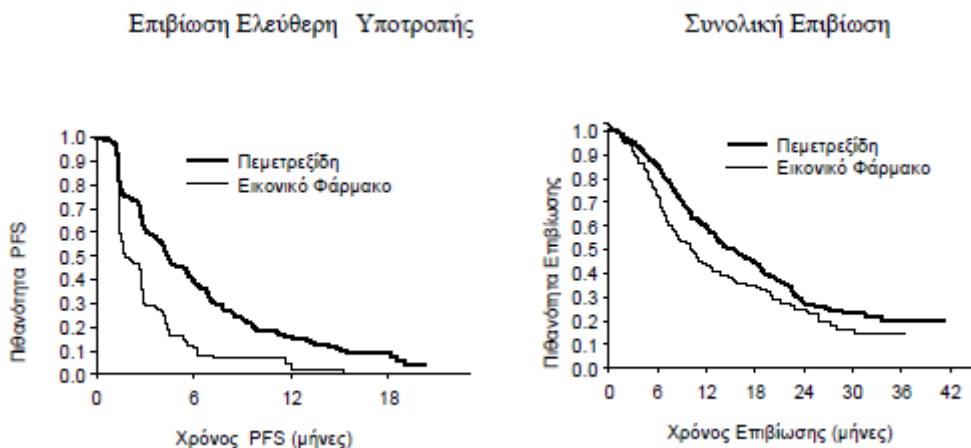
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (N=581 πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 μήνες αντίστοιχα) (λόγος κινδύνου (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), λόγος κινδύνου HR=0,79 (95% CI=0,65-0,95, $p=0,01192$).

Σε συμφωνία και με άλλες μελέτες της πεμετρεξίδης, 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 όπου 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 λόγος κινδύνου=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 λόγος κινδύνου=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 λόγος κινδύνου=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 όσον αφορά τα χαρακτηριστικά ασφάλειας της πεμετρεξίδης.

JMEN: Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (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

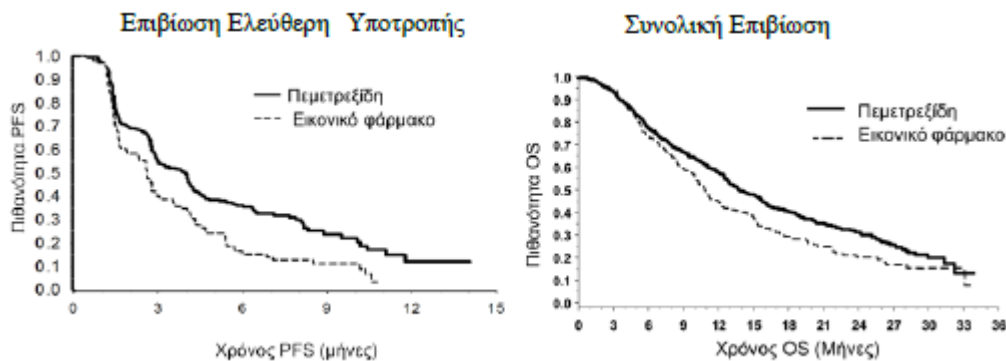
Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (PARAMOUNT), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης συνέχισης με την πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με την βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (N=359) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την βέλτιστη 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 εξελίχθηκαν μετά από 4 κύκλους θεραπείας πρώτης γραμμής με πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Από τους 939 ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη, οι 539 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 τόσο στο σκέλος θεραπείας με πεμετρεξίδη όσο 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, εκπροσωπώντας τουλάχιστον 10 συνολικά κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση (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) (λόγος κινδύνουHR=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 ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση (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) (λόγος κινδύνουHR=0,59, 95% CI=0,47-0,74).

Μετά την εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη (4 κύκλοι), η θεραπεία με πεμετρεξίδη ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι του εικονικού φαρμάκου, για τη συνολική επιβίωση (διάμεσος χρόνος 13,9 μήνες έναντι 11,0 μηνών, λόγος κινδύνου (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 ζώη 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 στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν 58% και 32% αντίστοιχα, συγκριτικά με το 45% και 21% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Από την αρχή της θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη ως εισαγωγική θεραπεία πρώτης γραμμής, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 14,0 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (λόγος κινδύνου (HR)=0,78, 95% CI=0,64-0,96). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά τη μελέτη ήταν 64,3% για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 71,7% για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo).

PARAMOUNT: Σχεδιαγράμματα Kaplan Meier για την ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση (PFS) και για τη συνολική επιβίωση (OS) κατά 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)



Τα χαρακτηριστικά ασφάλειας της θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη για τις δύο μελέτες JMEN και PARAMOUNT ήταν παρόμοια.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης έπειτα από χορήγηση μονοθεραπείας, έχουν αξιολογηθεί σε 426 καρκινοπαθείς με διάφορες μορφές συμπαγών όγκων, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 838 mg/m², 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, με 70% έως 90% της χορηγηθείσας δόσης να αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα εντός του πρώτου 24ώρου 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 δια-ατομική μεταβλητότητα ως προς την κάθαρση είναι μέτρια, στο 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 σισπλατίνης. Η συμπληρωματική χορήγηση από του στόματος φυλλικού οξέος και ενδομυϊκώς 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 κυνηγετικούς σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε πεμετρεξίδη με ενδοφλέβια bolus ένεση, παρατηρήθηκαν ευρήματα στους όρχεις (εκφύλιση/νέκρωση του σπερματικού επιθηλίου). Αυτό υποδηλώνει ότι η πεμετρεξίδη ενδέχεται να είναι επιβλαβής για την ανδρική γονιμότητα. Δε μελετήθηκε η ενδεχόμενη επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών.

Η πεμετρεξίδη δεν ήταν μεταλλαξιγόνος 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

L-Αργινίνη
L-Κυστεΐνη
Προπυλενική γλυκόλη
Κιτρικό οξύ
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

Το Inoprem περιέχει L-Αργινίνη ως έκδοχο. Η L-Αργινίνη είναι ασύμβατη με τη σισπλατίνη,

οδηγώντας σε αποδόμηση τη σισπλατίνη. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Οι ενδοφλέβιες γραμμές πρέπει να ξεπλένονται μετά τη χορήγηση του Inorem.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

24 μήνες (100 mg/4 ml)

36 μήνες (500 mg/20 ml)

Μην καταψύχετε

Διάλυμα μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα για τη χρήση των διαλυμάτων πεμετρεξίδης μετά την αραίωση, έχειδειχθεί ότι διαρκεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου (2°C έως 8°C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασίες 2°C έως 8°C. Διατηρείται προστατευμένο από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κλειστό φιαλίδιο

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην καταψύχετε.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Inorem παρέχεται σε γυάλινα φιαλίδια Τύπου I, που περιέχουν 4 ml ή 20 ml πυκνού διαλύματος. Τα φιαλίδια κλείνονται με λαστιχένιο πώμα (βρωμοβουτυλίου), καπάκι αλουμινίου και flip-top.

Κάθε φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος (ιβουάρ flip-top) περιέχει 100 mg πεμετρεξίδης (ως διαργινινούχο άλας πεμετρεξίδης).

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml πυκνού διαλύματος (μπλε flip-top) περιέχει 500 mg πεμετρεξίδης (ως διαργινινούχο άλας πεμετρεξίδης).

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της αραίωσης της πεμετρεξίδης, για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Inorem. Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίσσεια πεμετρεξίδης για διευκόλυνση της παροχής της αναγραφόμενης ποσότητας. Κάθε φιαλίδιο περιέχει διάλυμα 25 mg/ml πεμετρεξίδης.
3. Ο κατάλληλος όγκος του πυκνού διαλύματος πεμετρεξίδης πρέπει να αραιωθεί έως 100 ml με ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5% χωρίς συντηρητικό και να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
4. Τα διαλύματα πεμετρεξίδης προς έγχυση που προετοιμάζονται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες, είναι συμβατά με συσκευές χορήγησης και σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο και επένδυση πολυολεφίνης.
5. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά, για τυχόν

παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και χρωματικών αλλοιώσεων, πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν τέτοια ευρήματα, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Innovis Pharma A.E.B.E.
Λεωφ. Μαραθώνος 144
15351 Παλλήνη Αττικής
Τηλ. +30 216 200 5600
E-mail: info@innovispharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ