

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ALIMTA 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
ALIMTA 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ALIMTA 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις
Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 11 mg νάτριο.

ALIMTA 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δινατριούχος).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις
Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 54 mg νάτριο.

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λυόφιλη 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 πεμετρεξιδής, την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντιεμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλέπε 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 πεμετρεξιδής. 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 πεμετρεξιδής 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 πεμετρεξιδής. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να λάβουν μία ενδομυϊκή ένεση βιταμίνης B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξιδής και κατόπιν μία φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B₁₂ μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με την πεμετρεξίδη.

Παρακολούθηση ασθενών

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

Η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να είναι ≥ 45 ml/min.

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

Προσαρμογές της δόσης

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

Πινάκων 1, 2 και 3, οι οποίες ισχύουν για τη χορήγηση του ALIMTA σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Πίνακας 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για το ALIMTA (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Αιματολογικές τοξικότητες	
Ναδύρ ANC < 500/mm ³ και ναδύρ αιμοπεταλίων ≥ 50.000 /mm ³	75 % της προηγούμενης δόσης (για το ALIMTA και για τη σισπλατίνη)
Ναδύρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ , ανεξάρτητα από το ναδύρ ANC	75 % της προηγούμενης δόσης (για το ALIMTA και για τη σισπλατίνη)
Ναδύρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³ με αιμορραγία ^α , ανεξάρτητα από το ναδύρ 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.

Πίνακας 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.

Πίνακας 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 στο κακόηθες μεσοθελίωμα του υπεζωκότα και το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

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

Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται, κυρίως αμετάβλητη, μέσω νεφρικής απέκκρισης. Στις κλινικές μελέτες, σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 45 ml/min, δεν χρειάστηκαν άλλες προσαρμογές της χορηγούμενης δόσης, εκτός από τις συνιστώμενες για όλους γενικά τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χορήγηση της πεμετρεξίδης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 45 ml/min, επομένως δεν συνιστάται η χρήση του 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 $> 1,5$ φορά της ανώτερης φυσιολογικής τιμής και/ή με αμινοτρανσφεράση $> 3,0$ φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ή $> 5,0$ φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (με ηπατικές μεταστάσεις), δεν έχουν συστηματικά μελετηθεί.

Τρόπος χορήγησης

Για τις προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν το χειρισμό ή τη χορήγηση του ALIMTA, βλέπε παράγραφο 6.6.

Το ALIMTA πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Για οδηγίες σχετικά με 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 Β₁₂. Επομένως, όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να

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

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

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

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

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

Σοβαρά νεφρικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί με την πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Πολλοί από τους ασθενείς που εμφάνισαν τα συμπτώματα αυτά είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένης της αφυδάτωσης ή της προϋπάρχουσας υπέρτασης ή του διαβήτη. Νεφρογενής άποιος διαβήτης και νεφρική σωληναριακή νέκρωση αναφέρθηκαν επίσης κατά το μετεγκριτικό στάδιο της μονοθεραπείας με πεμετρεξίδη ή της θεραπείας με πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Τα περισσότερα συμβάματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή λήψης της πεμετρεξίδης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για οξεία σωληναριακή νέκρωση, μειωμένη νεφρική λειτουργία και συναφείς ενδείξεις, καθώς και για συμπτώματα νεφρογενούς άποιου διαβήτη (π.χ. υπερνατριαιμία).

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

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

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

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

Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά βλαπτικές επιδράσεις. Θα πρέπει να συνιστάται στους άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, καθώς

και για τουλάχιστον 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 συμβουλευτούν 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 (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 ακτινοευαισθητοποιών παραγόντων.

Περιπτώσεις αναμνηστικής ακτινοβολίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία πριν από εβδομάδες ή χρόνια.

Έκδοχα

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

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

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 54 mg νατρίου ανά φιαλίδιο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου 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 του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ($\geq 1,3$ g/ημερησίως) ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση της πεμετρεξίδης και συνεπώς να αυξήσει την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την πεμετρεξίδη. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ταυτόχρονα με τη χορήγηση πεμετρεξίδης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 80 ml/min).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης από 45 έως 79 ml/min), η ταυτόχρονη χορήγηση της πεμετρεξίδης με ΜΣΑΦ (όπως η ιβουπροφαίνη) ή με μεγάλες δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος, θα πρέπει να αποφεύγεται για 2 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λόγω του ότι δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με ΜΣΑΦ που έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής, όπως η πιροξικάμη ή η 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.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της πεμετρεξίδης σε έγκυες γυναίκες, αλλά η πεμετρεξίδη, όπως και άλλα φάρμακα αντιμεταβολίτες, ενδέχεται να προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το 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 σπέρματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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.

Εκτίμηση συχνότητων: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότ ητα	Σύμβαμα*	Πεμετρεξίδη/σισπλατίνη		Σισπλατίνη	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση αριθμού Ουδετεροφίλων/ Κοκκιοκυττάρων	56.0	23.2	13.5	3.1
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	53.0	14.9	16.6	0.6
		Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη	26.2	4.2	10.4	0.0
		Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	23.2	5.4	8.6	0.0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Αφυδάτωση	6.5	4.2	0.6	0.6
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αισθητική Νευροπάθεια	10.1	0.0	9.8	0.6
	Συχνές	Γευστική διαταραχή	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα	5.4	0.0	0.6	0.0
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια	16.7	3.6	8.0	0.0
		Έμετος	56.5	10.7	49.7	4.3
		Στοματίτιδα/ Φαρυγγίτιδα	23.2	3.0	6.1	0.0
		Ναυτία	82.1	11.9	76.7	5.5
		Ανορεξία	20.2	1.2	14.1	0.6
		Δυσκοιλιότητα	11.9	0,6	7.4	0.6
	Συχνές	Δυσπεψία	5.4	0.6	0.6	0.0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα	16.1	0.6	4.9	0.0
		Αλωπεκία	11.3	0.0***	5.5	0.0***
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Κρεατινίνη αυξημένη	10.7	0.6	9.8	1.2
		Κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη**	16.1	0.6	17.8	1.8
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	47.6	10.1	42.3	9.2

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

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

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

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

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

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

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότη τα	Σύμβαμα*	Πεμετρεξίδη N = 265		Ντοσεταξέλη N = 276	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση αριθμού Ουδετερόφιλων/ Κοκκιοκυττάρων	10.9	5.3	45.3	40.2
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	12.1	4.2	34.1	27.2
		Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη	19.2	4.2	22.1	4.3
	Συχνές	Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	8.3	1.9	1.1	0.4
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια	12.8	0.4	24.3	2.5
		Έμετος	16.2	1.5	12.0	1,1
		Στοματίτιδα/ Φαρυγγίτιδα	14.7	1.1	17.4	1,1
		Ναυτία	30.9	2.6	16.7	1.8
		Ανορεξία	21.9	1.9	23.9	2.5
	Συχνές	Δυσκοιλιότητα	5.7	0,0	4.0	0.0
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	SGPT (ALT) αυξημένη	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST) αυξημένη	6.8	1.1	0.7	0.0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα/ απολέπιση	14.0	0.0	6.2	0.0
	Συχνές	Κνησμός	6.8	0.4	1.8	0.0
		Αλωπεκία	6.4	0.4**	37.7	2.2**
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	34.0	5.3	35.9	5.4
	Συχνές	Πυρετός	8.3	0,0	7.6	0.0

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

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

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

Κλινικά σχετικές CTC τοξικότητες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ στους ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιημένα 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 τυχαιοποιημένα έλαβαν πεμετρεξίδη είναι οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες.

Οι κλινικά σχετικές Βαθμού 3 και 4 εργαστηριακές τοξικότητες ήταν παρόμοιες μεταξύ των ενοποιημένων αποτελεσμάτων της Φάσης 2, από τις τρεις μελέτες μονοθεραπείας της πεμετρεξίδης

(n=164) και της Φάσης 3 μελέτης μονοθεραπείας της πεμετρεξίδης που αναφέρεται ανωτέρω, με εξαίρεση την ουδετεροπενία (12,8 % έναντι 5,3 %, αντίστοιχα) και την αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της 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 τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη, καθώς και των 830 ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και γεμισιταβίνη. 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/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Σύμβαμα**	Πεμετρεξίδη/σισπλατίνη (N = 839)		Γεμισιταβίνη/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	Μειωμένη 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 την πεμετρεξίδη/σισπλατίνη έναντι της γεμισιταβίνης/σισπλατίνης, χρησιμοποιώντας το Fisher Exact test.

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

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

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

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

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

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

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

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	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	Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη	18,0	4,5	5,2	0,5
	Συχνές	Μειωμένα Λευκοκύτταρα	5,8	1,9	0,7	0,2
		Μειωμένα Ουδετερόφιλα	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
Διαταραχές των νεφρών	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 συχνοτήτων: 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 στον ορό αίματος, μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, νεφρική ανεπάρκεια και άλλα σχετικά με το νεφρικό/ουροποιητικό σύστημα.

Κλινικά σχετικές τοξικότητες κάθε βαθμού, που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $\leq 5\%$ των ασθενών που τυχαιοποιημένα 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 τυχαιοποιημένα 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 τυφλίτιδα)

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

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

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

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

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

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

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

Σπάνιες περιπτώσεις αναμνηστικής ακτινοβολίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει 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 αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει αγωγή με πεμετρεξίδη.

Σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικής καταπληξίας έχουν αναφερθεί.

Ερυθματώδες οίδημα, κυρίως των κάτω άκρων, έχει αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανάλογο φυλλικού οξέος, κωδικός ATC: L01BA04

Το ALIMTA (πεμετρεξίδη) είναι ένας πολλαπλών-στόχων αντικαρκινικός αντιβολικός παράγοντας, ο οποίος ασκεί τη δράση του διακόπτοντας σημαντικές μεταβολικές διαδικασίες, που εξαρτώνται από το φυλλικό και είναι απαραίτητες για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η πεμετρεξίδη συμπεριφέρεται ως πολλαπλών στόχων αντιβολικός παράγοντας, μέσω της αναστολής της θυμιδυλικής συνθετάσης (TS), της διϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (DHFR) και της φορμυλοτρανσφεράσης του γλυκιναμιδικού ριβονουκλεοτιδίου (GARFT), που είναι σημαντικά, εξαρτώμενα του φυλλικού, ένζυμα που εμπλέκονται στην *εκ νέου* βιοσύνθεση των νουκλεοτιδίων της θυμιδίνης και της πουρίνης. Η πεμετρεξίδη μεταφέρεται εντός των κυττάρων, μέσω του μεταφορέα ανηγμένου φολικού και μέσω των μεμβρανικών πρωτεϊνικών μεταφορικών συστημάτων που συνδέονται με το φολικό. Εντός του κυττάρου, η πεμετρεξίδη μετατρέπεται γρήγορα και αποτελεσματικά σε πολυγλουταμικές μορφές, μέσω του ενζύμου φολυλπολυγλουταμική συνθετάση. Οι πολυγλουταμικές μορφές παραμένουν εντός των κυττάρων και είναι περισσότερο ισχυροί αναστολείς της TS και της GARFT. Η μετατροπή σε πολυγλουταμικές μορφές είναι μία διαδικασία εξαρτώμενη από το χρόνο και τη συγκέντρωση και η οποία πραγματοποιείται εντός των καρκινικών κυττάρων και σε μικρότερο βαθμό στους φυσιολογικούς ιστούς. Οι πολυγλουταμικοί μεταβολίτες έχουν αυξημένη ενδοκυτταρική διάρκεια ημιζωής, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη διάρκεια δράσης του φαρμάκου στα καρκινικά κύτταρα.

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

Μια 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 του 8,0 μήνες, προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος HR = 0,78, 95 % CI = 0,61-1,00, p = 0,047) και υπεροχή της ντοσεταξέλης όταν τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n=172, 6,2 έναντι 7,4 μήνες, προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος HR = 1.56; 95 % CI = 1,08-2,26, p = 0.018). Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δυο ιστολογικές υποομάδες, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας 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 τον διάμεσος 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

Συνομογραφία: 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 γεμισιταβίνη με σισπλατίνη (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 1,04; 95 % CI = 0.94-1.15), και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 30,6 % (95 % CI = 27,3- 33,9) για το ALIMTA σε συνδυασμό με σισπλατίνη έναντι 28,2 % (95 % CI = 25.0-31,4) για τη γεμισιταβίνη με σισπλατίνη. Τα δεδομένα της PFS αποδείχθηκαν μερικώς από μια ανεξάρτητη ανασκόπηση (400/1725 ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για τον έλεγχο).

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

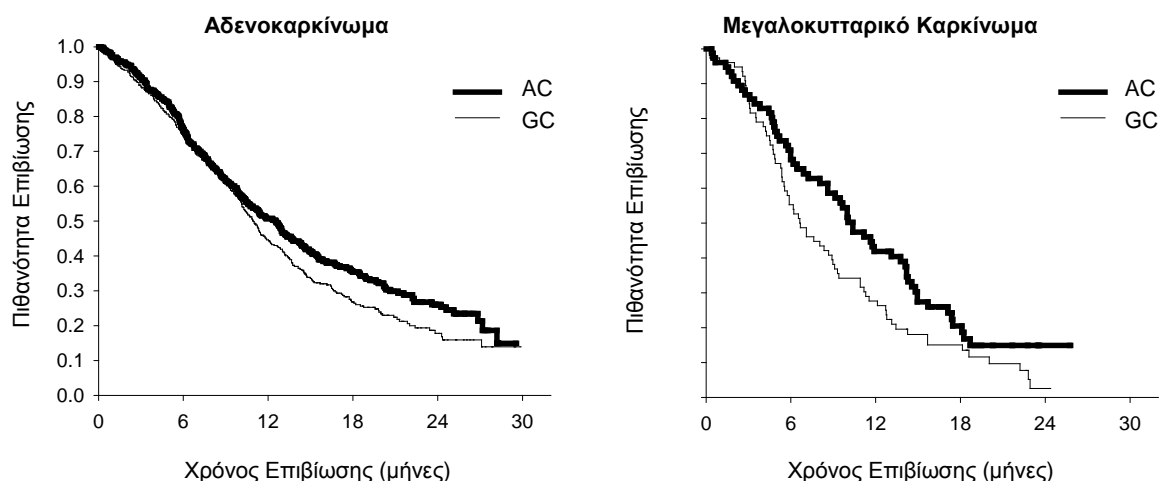
Αποτελεσματικότητα του ALIMTA + σισπλατίνης έναντι της γεμισιταβίνης + σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.

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

Συνοτομογραφίες: 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 μεταγγίσεις (16,4 % έναντι 28,9 %, $p < 0,001$), λιγότερες μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων, (16,1 % έναντι 27,3 %, $p < 0,001$) και λιγότερες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων (1,8 % έναντι 4,5 %, $p = 0,002$). Επιπρόσθετα, χρειάστηκαν μικρότερη ποσότητα ερυθροποιητίνης/δαρβεποετίνης (10,4 % έναντι 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % έναντι 6,1 %, $p = 0,004$), και σκευάσματα σιδήρου (4,3 % έναντι 7,0 %, $p = 0,021$).

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

JMEN

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (JMEN), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης 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 IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) 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 υπολογίσθηκαν από την ημέρα της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο όρο 5 κύκλους θεραπείας συντήρησης με 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 υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 μήνες αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Η ανεξάρτητη ανασκόπηση των απεικονιστικών εξετάσεων των ασθενών επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την PFS. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) του συνολικού πληθυσμού ($n = 663$) ήταν 13,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με ALIMTA και 10,6 μήνες για την

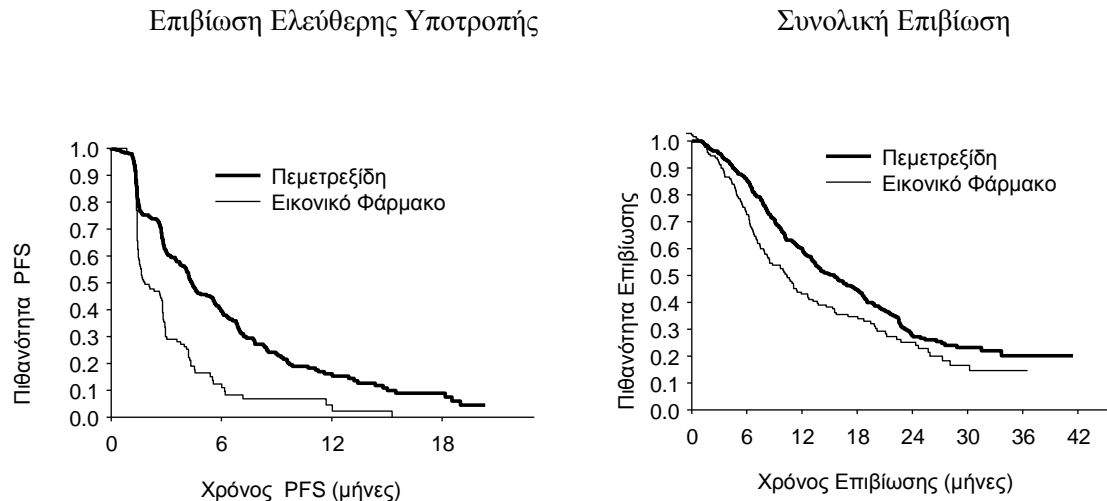
ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), σχετικός κίνδυνος HR = 0,79 (95 % CI = 0,65 - 0,95, p = 0,01192).

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 υπό 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

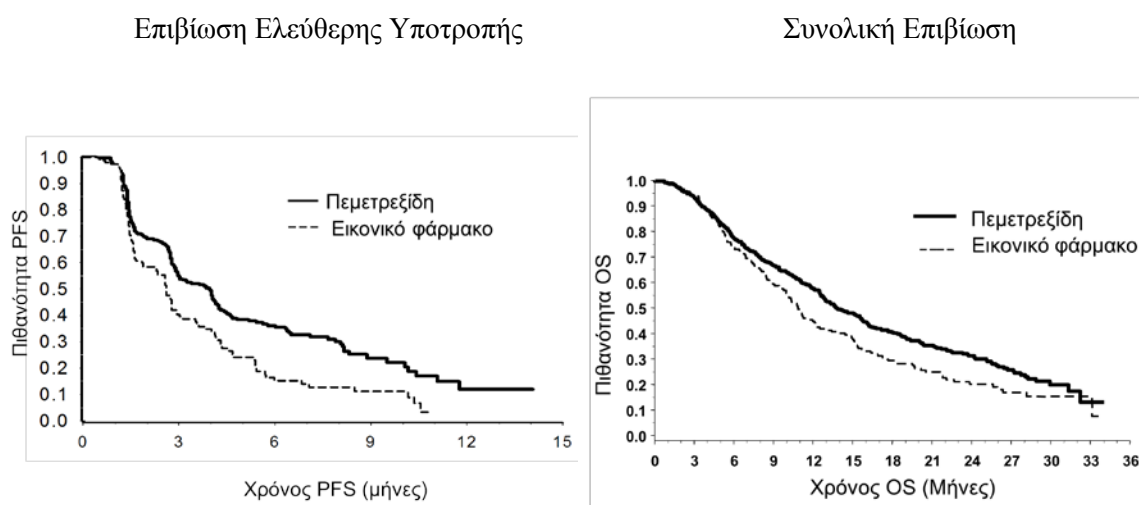
Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (PARAMOUNT), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης συνέχισης με το ALIMTA σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 359) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 180) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο IIIB) ή μεταστατικό (Στάδιο IV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά και δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους 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)



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 Ringier και του ενέσιμου διαλύματος Ringier. 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 αραιώση

Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες, το διάλυμα του ALIMTA μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραιώση δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά. Η χημική και φυσική σταθερότητα, για τη χρήση των διαλυμάτων μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραιώση, έχει 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

ALIMTA 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πόμα που περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη.
Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

ALIMTA 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
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 αραιώσης 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. ALIMTA 100 mg
Κάθε φιαλίδιο 100 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 4,2 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.

ALIMTA 500 mg

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

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

4. Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης μετά την ανασύσταση, πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), 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 εξαγγείωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγείωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/290/001
EU/1/04/290/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

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

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

Lilly France S.A.S.
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Γαλλία

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ALIMTA 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πεμετρεξίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

Μετά την ανασύσταση (βλέπε εσωκλειστο φύλλο οδηγιών) κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml
πεμετρεξίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

κυταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα κατάλληλα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/290/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

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

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

ΑΛΙΜΤΑ 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πεμετρεξίδη
Για ενδοφλέβια χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

100 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ALIMTA 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πεμετρεξίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

Μετά την ανασύσταση (βλέπε εσωκλειστο φύλλο οδηγιών) κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg/ml
πεμετρεξίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

κυταρροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα κατάλληλα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/290/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

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

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

ΑΛΙΜΤΑ 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πεμετρεξίδη
Για ενδοφλέβια χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

500 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

ALIMTA 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ALIMTA 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
πεμετρεξίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

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

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

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

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

Το ALIMTA είναι επίσης θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο των οποίων η νόσος έχει προοδεύσει μετά από προηγούμενη αρχική χημειοθεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ALIMTA

Μην χρησιμοποιήσετε το ALIMTA

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

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

Πριν από κάθε έγχυση θα λαμβάνονται δείγματα του αίματος σας, προκειμένου να ελεγχθεί ότι έχετε επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία και ότι έχετε αρκετά αιμοσφαίρια, ώστε να πάρετε ALIMTA. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση ή να αναβάλει τη θεραπεία σας, ανάλογα με τη γενική σας κατάσταση και εάν οι τιμές των αιμοσφαιρίων σας είναι υπερβολικά χαμηλές. Εάν συγχρόνως λαμβάνετε σισπλατίνη, ο γιατρός σας θα φροντίσει να έχετε προηγουμένως ενυδατωθεί επαρκώς και να έχετε λάβει την κατάλληλη θεραπεία πριν και μετά τη σισπλατίνη, ώστε να προληφθεί ο έμετος.

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

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

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

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

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ALIMTA στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και ALIMTA

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικό) ή αντιφλεγμονώδες φάρμακο, όπως τα φάρμακα που ονομάζονται “μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)”, συμπεριλαμβανομένων και των φαρμάκων που αγοράζετε χωρίς συνταγή γιατρού (όπως η ιβουπροφαίνη). Διατίθενται στην αγορά διάφορα προϊόντα ΜΣΑΦ με διαφορετική χρονική διάρκεια δράσης. Με βάση την προγραμματισμένη ημερομηνία που πρόκειται να λάβετε την έγχυση του ALIMTA και/ή την κατάσταση της νεφρικής σας λειτουργίας, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει τα φάρμακα που μπορείτε να λάβετε, καθώς και πότε μπορείτε να τα λάβετε. Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας, να σας επιβεβαιώσουν, εάν κάποιο από τα φάρμακα σας ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ.

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

Κύηση

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

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε το γιατρό σας.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ALIMTA.

Γονιμότητα

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Το ALIMTA περιέχει νάτριο

Το ALIMTA 500 mg περιέχει περίπου 54 mg νατρίου ανά φιαλίδιο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε ελεγχόμενη διατροφή νατρίου.

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

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ALIMTA

Η συνιστώμενη δόση του ALIMTA είναι 500 milligrams για κάθε τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος. Το ύψος και το βάρος σας χρησιμεύουν για υπολογισμό της επιφάνειας του σώματος σας. Ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει την επιφάνεια του σώματος σας για να υπολογίσει την κατάλληλη δόση για εσάς. Η δόση αυτή μπορεί να τροποποιηθεί, ή η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει ανάλογα με τα αποτελέσματα των γενικών εξετάσεων αίματος και τη γενική σας κατάσταση. Ο φαρμακοποιός του νοσοκομείου, ο/η νοσηλεύτης/-τρια ή ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσουν την ανάμιξη της κόνεως του ALIMTA με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), πριν σας χορηγηθεί το διάλυμα.

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

Όταν το ALIMTA χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη:

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός του νοσοκομείου θα υπολογίσει τη δόση που χρειάζεστε, με βάση το ύψος και το βάρος σας. Η σισπλατίνη χορηγείται επίσης με έγχυση μέσα σε κάποια φλέβα σας και η χορήγηση γίνεται περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του ALIMTA. Η έγχυση της σισπλατίνης διαρκεί περίπου 2 ώρες.

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

Πρόσθετα φάρμακα:

Κορτικοστεροειδή: ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει δισκία στεροειδών (ισοδύναμο με 4 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές την ημέρα), τα οποία πρέπει να λαμβάνετε την προηγούμενη, την ίδια και την επομένη ημέρα από τη θεραπεία με ALIMTA. Η χορήγηση αυτού του φαρμάκου αποσκοπεί στη μείωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των δερματικών αντιδράσεων που μπορεί να παρουσιάσετε κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας σας.

Συμπληρώματα βιταμινών: ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει από του στόματος φυλλικό οξύ (βιταμίνη) ή κάποιο πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει και φυλλικό οξύ (350 έως 1000 μικρογραμμάρια), τα οποία πρέπει να λαμβάνετε μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ALIMTA. Θα πρέπει να πάρετε τουλάχιστον 5 δόσεις φυλλικού οξέος, κατά τις επτά προηγούμενες ημέρες από την πρώτη δόση του ALIMTA. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φυλλικό οξύ για 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση του ALIMTA. Θα σας χορηγηθεί επίσης μία ένεση βιταμίνης B₁₂ (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από τη χορήγηση του ALIMTA και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες περίπου (διάστημα που αντιστοιχεί σε 3 κύκλους θεραπείας με ALIMTA). Η βιταμίνη B₁₂ και το φυλλικό οξύ χορηγούνται με σκοπό να μειωθούν οι ενδεχόμενες τοξικές επιδράσεις της αντικαρκινικής θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

- Πυρετό ή λοίμωξη (συχνά): αν έχετε πυρετό 38°C και άνω, εφίδρωση ή άλλα σημεία λοίμωξης (καθότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας μπορεί να είναι μικρότερος, το οποίο είναι πολύ συχνό). Η λοίμωξη (σήψη) μπορεί να είναι σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.
- Εάν αρχίσετε να αισθάνεστε πόνο στο στήθος (συχνά) ή να έχετε ταχυκαρδία (όχι συχνό).
- Εάν έχετε πόνο, ερύθημα, οίδημα ή έλκη στο στόμα σας (πολύ συχνό).
- Αλλεργική αντίδραση: εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα (πολύ συχνό)/αίσθημα καύσου ή νυγμού (συχνό), ή πυρετό (συχνό). Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε σοβαρό εξάνθημα ή κνησμό ή φλύκταινες (σύνδρομο Steven-Johnson ή Τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Εάν εμφανίσετε κόπωση, τάση λιποθυμίας, αν λαχανιάζετε εύκολα ή έχετε ωχρή όψη (διότι μπορεί να έχετε χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη από τη φυσιολογική, το οποίο είναι πολύ συχνό).
- Εάν παρουσιάσετε αιμορραγία στα ούλα, τη μύτη ή το στόμα, ή οποιαδήποτε αιμορραγία που δεν σταματά, ούρα με κόκκινη ή ροζ χροιά, μη αναμενόμενους μώλωπες (διότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό, το οποίο είναι πολύ συχνό).
- Εάν εμφανίσετε ξαφνική δύσπνοια, έντονο πόνο στο στήθος ή βήχα με αιμόφυρτα πτύελα (όχι συχνά) (μπορεί να είναι ένδειξη θρόμβου αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων).

Ανεπιθύμητες ενέργειες του ALIMTA μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων

Μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (αναιμία)

Μείωση αριθμού αιμοπεταλίων

Διάρροια

Έμετος

Πόνος, ερυθρότητα, διόγκωση ή πληγές στο στόμα σας

Ναυτία

Απώλεια όρεξης

Κόπωση (αδυναμία)

Δερματικό Εξάνθημα

Αλωπεκία

Δυσκοιλιότητα

Απώλεια αίσθησης

Νεφροί: μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Αλλεργικές αντιδράσεις: δερματικό εξάνθημα/αίσθημα καύσου ή νυγμού

Μόλυνση περιλαμβανομένης της σήψης

Πυρετός

Αφυδάτωση

Νεφρική ανεπάρκεια

Ερεθισμός του δέρματος και κνησμός

Πόνος στο στήθος

Μυϊκή Αδυναμία

Επιπεφυκίτιδα (φλεγμονή του ματιού)

Στομαχική ενόχληση

Πόνος στην κοιλιά

Αλλαγή στη γεύση

Ήπαρ: μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος

Υγρά μάτια

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

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Γρήγορος καρδιακός ρυθμός

Φλεγμονή του επιθήλιου του οισοφάγου (στο λαιμό) έχει παρατηρηθεί με θεραπεία με ALIMTA/ ακτινοθεραπεία.

Κολίτιδα (φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, η οποία μπορεί να ακολουθείται από αιμορραγία του εντέρου ή του ορθού)

Διάμεση πνευμονίτιδα (ίνωση των αεροφόρων σάκων του πνεύμονα)

Οίδημα (περίσσεια υγρού στους ιστούς του σώματος, προκαλώντας οίδημα). Ορισμένοι ασθενείς έχουν εμφανίσει έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ένα ‘μικρό-εγκεφαλικό’ όταν έλαβαν ALIMTA, κυρίως σε συνδυασμένη θεραπεία με άλλον αντικαρκινικό παράγοντα.

Πανκυτταροπενία - συνδυασμός χαμηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.

Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία (ίνωση των αεροφόρων σάκων του πνεύμονα που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία) μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία είτε πριν, είτε κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με ALIMTA.

Έχουν αναφερθεί, πόνος στα άκρα, χαμηλή θερμοκρασία και αποχρωματισμός.

Θρόμβοι αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική εμβολή).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Αναμνηστική ακτινοβολία (δερματικό εξάνθημα σαν σοβαρό έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία) μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα που είχε εκτεθεί παλιότερα σε ακτινοθεραπεία, από μέρες έως χρόνια μετά την λήψη της ακτινοβολίας.

Φυσαλιδώδεις δερματικές παθήσεις (φουσκάλες-φλύκταινες) - περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης

Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων από αντισώματα)

Ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος)

Αναφυλακτική καταπληξία (σοβαρή αλλεργική αντίδραση)

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

Οίδημα των κάτω άκρων με πόνο και ερυθρότητα

Αυξημένη αποβολή ούρων

Δίψα και αυξημένη κατανάλωση νερού

Υπερνατρίαμια – αυξημένα επίπεδα νατρίου στο αίμα

Ενδέχεται να εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα και/ή τις καταστάσεις αυτές. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, όταν αρχίσετε να παρουσιάζετε κάποια τέτοια παρενέργεια.

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ALIMTA

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

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

Διάλυμα μετά την Ανασύσταση και Περαιτέρω Αραίωση: Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις αναφερόμενες οδηγίες, έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα των διαλυμάτων πεμετρεξίδης, μετά την ανασύσταση και την περαιτέρω αραίωση για 24 ώρες σε θερμοκρασία ψυγείου.

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ALIMTA

Η δραστική ουσία είναι η πεμετρεξίδη.

ALIMTA 100 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 χιλιοστόγραμμα πεμετρεξίδης (ως δινατριούχο πεμετρεξίδη).

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

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

Εμφάνιση του ALIMTA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ALIMTA είναι κόνις για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και παρέχεται μέσα σε ένα φιαλίδιο. Είναι λυοφιλοποιημένη κόνις λευκού έως υποκίτρινου ή πράσινο-κίτρινου χρώματος.

Κάθε κουτί ALIMTA περιέχει ένα φιαλίδιο ALIMTA.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Lilly France S.A.S.

rue du Colonel Lilly

F-67640 Fegersheim

Γαλλία

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

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

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

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.

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. ALIMTA 100 mg:
Κάθε φιαλίδιο 100 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 4.2 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9 %) χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που να περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.
ALIMTA 500 mg:
Κάθε φιαλίδιο 500 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 20 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) χωρίς συντηρητικό, ώστε να προκύπτει διάλυμα που να περιέχει πεμετρεξίδη 25 mg/ml.
Ανακινείτε απαλά κάθε φιαλίδιο μέχρι η περιεχόμενη κόνις να διαλυθεί πλήρως. Το διάλυμα μετά την ανασύσταση είναι διαυγές, με εμφάνιση χρώματος από άχρωμο έως κίτρινο ή κίτρινο-πράσινο χρώμα, χωρίς να επηρεάζεται ανεπιθύμητα η ποιότητα του προϊόντος. Το pH του διαλύματος μετά την ανασύσταση είναι μεταξύ 6.6 και 7.8. **Απαιτείται περαιτέρω αραίωση.**
4. Ο κατάλληλος όγκος του διαλύματος της πεμετρεξίδης μετά την ανασύσταση, πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω έως 100 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), χωρίς συντηρητικό, και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
5. Τα διαλύματα προς έγχυση της πεμετρεξίδης που προετοιμάζονται σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες είναι συμβατά με τις συσκευές έγχυσης και τους σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη. Η πεμετρεξίδη έχει φυσική ασυμβατότητα με τους διαλύτες που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γαλακτικού διαλύματος Ringer και του ενέσιμου διαλύματος Ringer.
6. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά, για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και χρωματικών αλλοιώσεων πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν τέτοια ευρήματα, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.
7. Τα διαλύματα της πεμετρεξίδης είναι μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Προφυλάξεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση: Όπως συμβαίνει και με άλλους 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 εξαγγείωσης. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την εξαγγείωση της πεμετρεξίδης. Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωσης της πεμετρεξίδης, που δεν κρίθηκαν ως σοβαρά συμβάματα από τους ερευνητές-ιατρούς. Η εξαγγείωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική που εφαρμόζεται για άλλους παρόμοιους παράγοντες.