

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Armisarte 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνό διάλυμα περιέχει 25 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δισόξινος).

Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δισόξινος).

Ένα φιαλίδιο των 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δισόξινος).

Ένα φιαλίδιο των 34 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 850 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δισόξινος).

Ένα φιαλίδιο των 40 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1000 mg πεμετρεξίδη (ως πεμετρεξίδη δισόξινος).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό ή πρασινωπό-κίτρινο διάλυμα.

**Το pH είναι μεταξύ 7,0 και 8,0.**

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα

Η πεμετρεξίδη 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

Η πεμετρεξίδη 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).

Η πεμετρεξίδη 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).

Η πεμετρεξίδη 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

Η πεμετρεξίδη πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου στη χορήγηση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

*Η πεμετρεξίδη σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη*

Η συνιστώμενη δόση της πεμετρεξίδης είναι 500 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών, την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου 21 ημερών. Η συνιστώμενη δόση της σισπλατίνης είναι 75 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος και εγχύεται για δύο ώρες, περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της πεμετρεξίδης, την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντι-εμετική αγωγή και κατάλληλη ενυδάτωση πριν από και/ή μετά από τη λήψη της σισπλατίνης (βλέπε επίσης την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της σισπλατίνης για ειδικές οδηγίες δοσολογίας).

#### *Η πεμετρεξίδα ως μονοθεραπεία*

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

#### *Σχήμα προκαταρκτικής χορήγησης φαρμάκων*

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

Για να μειωθεί η τοξικότητα, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδα πρέπει, επίσης, να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος φυλλικό οξύ ή ένα πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει φυλλικό οξύ (350 έως 1000 μικρογραμμάρια) σε καθημερινή βάση. Θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον πέντε δόσεις φυλλικού οξέος τις επτά προηγούμενες ημέρες πριν από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και η χορήγηση των δόσεων αυτών πρέπει να συνεχιστεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για διάστημα 21 ημερών μετά την τελευταία δόση της πεμετρεξίδης. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να λάβουν μία ενδομυϊκή ένεση βιταμίνης B<sub>12</sub> (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από την πρώτη δόση της πεμετρεξίδης και κατόπιν μία φορά κάθε τρεις κύκλους χορήγησης. Οι επόμενες ενέσεις βιταμίνης B<sub>12</sub> μπορούν να χορηγηθούν την ίδια ημέρα με την πεμετρεξίδα.

#### *Παρακολούθηση ασθενών*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πεμετρεξίδα 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  $\geq 1.500$  κύτταρα/mm<sup>3</sup> και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να είναι  $\geq 100.000$  κύτταρα/mm<sup>3</sup>.

Η καθαρή κρεατινίνη πρέπει να είναι  $\geq 45$  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  $\leq 3$  φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Για την αλκαλική φωσφατάση, την AST και την ALT είναι αποδεκτές τιμές  $\leq 5$  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 της πεμετρεξίδης σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

<b>Πίνακας 1 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για τη πεμετρεξίδη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Αιματολογικές τοξικότητες</b>	
Ναδύρ ANC < 500/mm <sup>3</sup> και ναδύρ αιμοπεταλίων ≥ 50.000 /mm <sup>3</sup>	75 % της προηγούμενης δόσης (για τη πεμετρεξίδη και για τη σισπλατίνη)
Ναδύρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm <sup>3</sup> , ανεξάρτητα από το ναδύρ ANC	75 % της προηγούμενης δόσης (για τη πεμετρεξίδη και για τη σισπλατίνη)
Ναδύρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm <sup>3</sup> με αιμορραγία <sup>α</sup> , ανεξάρτητα από το ναδύρ ANC	50 % της προηγούμενης δόσης (για τη πεμετρεξίδη και για τη σισπλατίνη)

<sup>α</sup> 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 της πεμετρεξίδης 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.

<b>Πίνακας 2 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για τη πεμετρεξίδη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Μη - Αιματολογικές τοξικότητες <sup>α, β</sup></b>		
	<b>Δόση πεμετρεξίδης (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Δόση σισπλατίνης (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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

<sup>α</sup> Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute

<sup>β</sup> Εκτός της νευροτοξικότητας

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

<b>Πίνακας 3 – Πίνακας δοσολογικής διαφοροποίησης για τη πεμετρεξίδη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία) και τη σισπλατίνη - Νευροτοξικότητα</b>		
<b>Βαθμός κατά CTC<sup>α</sup></b>	<b>Δόση πεμετρεξίδης (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Δόση σισπλατίνης (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % της προηγούμενης δόσης	100 % της προηγούμενης δόσης
2	100 % της προηγούμενης δόσης	50 % της προηγούμενης δόσης

<sup>α</sup> Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (Common Toxicity Criteria - CTC v2.0; NCI 1998) του National Cancer Institute

Η θεραπεία με πεμετρεξίδη 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*

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 της πεμετρεξιδίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά στο κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα και το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

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

Η πεμετρεξίδη αποβάλλεται, κυρίως αμετάβλητη, μέσω νεφρικής απέκκρισης. Στις κλινικές μελέτες, σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 45$  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 πεμετρεξιδίνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 45 ml/min, επομένως δεν συνιστάται η χρήση της πεμετρεξιδίνης 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 πεμετρεξιδίνης. 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 της πεμετρεξιδίνης, Βλέπε παράγραφο 6.6.

Το Armisarte πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών την πρώτη ημέρα του κάθε κύκλου 21 ημερών. Για τις οδηγίες για την αραίωση του Armisarte 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 πεμετρεξιδίνης πρέπει να αναβάλλεται στους ασθενείς, έως ότου ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων (ANC) να επανέλθει σε  $\geq 1.500$  κύτταρα/mm<sup>3</sup> και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε  $\geq 100.000$  κύτταρα/mm<sup>3</sup>. 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 Β<sub>12</sub>. Επομένως, όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη, θα πρέπει να καθοδηγούνται για τη λήψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β<sub>12</sub>, 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 πεμετρεξέδη ή της θεραπείας με πεμετρεξέδη 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 παροχεύεση 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 συμβουλευονται 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 ακτινοευαίσθητων παραγόντων.

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η πεμετρεξίδη κατά κύριο λόγο αποβάλλεται αμετάβλητη από τη νεφρική οδό, μέσω σωληναριακής απέκκρισης και σε μικρότερο βαθμό με πειραματική διήθηση. Η συγχορήγηση των νεφροτοξικών φαρμάκων (όπως οι αμινογλυκοσίδες, τα διουρητικά της αγκύλης, τα παράγωγα της πλατίνης, η κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να έχει σαν αποτέλεσμα την 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, πενικιλλίνη), 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  $\geq 80$  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  $\geq 80$  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 ροφεκοζίμπη, η ταυτόχρονη χορήγηση με πεμετρεξίδη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ίδια ημέρα και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά τη χορήγηση της πεμετρεξίδης (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση των ΜΣΑΦ είναι απαραίτητη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ως προς την τοξικότητα, ειδικά την μυελοκαταστολή και την γαστρεντερική τοξικότητα.

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

#### Αλληλεπιδράσεις κοινές σε όλα τα κυτταροτοξικά φάρμακα

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

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση: Εμβολίου κίτρινου πυρετού, λόγω του κινδύνου θανατηφόρας γενικευμένης ασθένειας από τη χορήγηση του εμβολίου (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση: Ζώντων-αδρανοποιημένων εμβολίων (εκτός του εμβολίου κίτρινου πυρετού, για το οποίο αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση), λόγω κινδύνου συστηματικής, ενδεχομένως θανατηφόρας, ασθένειας. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε ανοσοκατασταλτική κατάσταση λόγω του υποκείμενου νοσήματος. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθεί ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο, όπου αυτό διατίθεται (πολιομυελίτιδας) (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμετρεξίδη. Η πεμετρεξίδη ενδέχεται να έχει γενετικά ζημιογόνες επιδράσεις. 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 αντι-μεταβολίτες, ενδέχεται να προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Armisarte 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 B<sub>12</sub>.

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100), Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), 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	Συχνότητα	Σύμβαμα*	Πεμετρεξίδη/ σισπλατίνη		Σισπλατίνη	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητι- κού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μείωση αριθμού Ουδετεροφίλων/ Κοκκιοκυττάρων	56.0	23.2	13.5	3.1
		Μείωση αριθμού Λευκοκυττάρων	53.0	14.9	16.6	0.6
		Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη	26.2	4.2	10.4	0.0
		Μείωση αριθμού Αιμοπεταλίων	23.2	5.4	8.6	0.0
Διαταραχές του μεταβολι- σμού και της θρέψης	Συχνές	Αφυδάτωση	6.5	4.2	0.6	0.6
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αισθητική Νευροπάθεια	10.1	0.0	9.8	0.6
	Συχνές	Γευστική διαταραχή	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα	5.4	0.0	0.6	0.0
Διαταραχές του γαστρε- ντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια	16.7	3.6	8.0	0.0
		Έμετος	56.5	10.7	49.7	4.3
		Στοματίτιδα/ Φαρυγγίτιδα	23.2	3.0	6.1	0.0
		Ναυτία	82.1	11.9	76.7	5.5
		Ανορεξία	20.2	1.2	14.1	0.6

		Δυσκοιλιότητα	11.9	0,6	7.4	0.6
	Συχνές	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<sup>η</sup> 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 B<sub>12</sub>, 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	Συχνότητα	Σύμβαμα*	Πεμετρεξίδη N = 265		Ντοσεταξέλη N = 276	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα β αθμού 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<sup>η</sup> 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 αμινοτρανσφοράς της αλανίνης (15,2 % έναντι 1,9 %, αντίστοιχα). Οι διαφορές αυτές πιθανώς οφείλονται σε διαφορές του υπό μελέτη πληθυσμού, δεδομένου ότι οι μελέτες Φάσης 2 περιελάμβαναν και ασθενείς χωρίς προηγηθείσα χημειοθεραπεία, καθώς και ασθενείς με καρκίνο του μαστού και προηγούμενη χορήγηση βαριάς χημειοθεραπείας, με προϋπάρχουσες ηπατικές μεταστάσεις και/ή μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, στην αρχική κατάσταση.

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρούνται ότι πιθανά έχουν σχέση με το φάρμακο μελέτης και έχουν αναφερθεί σε ποσοστό  $> 5\%$  των 839 ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και πεμετρεξίδη, καθώς και των 830 ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν σισπλατίνη και

γεμισταβίνη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία μελέτης ως αρχική θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ενώ οι ασθενείς και των δύο ομάδων θεραπείας έλαβαν πλήρη συμπληρωματική αγωγή φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub>.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Σύμβαμα**	Πεμετρεξίδη/ σισπλατίνη (N = 839)		Γεμισταβίνη/ σισπλατίνη (N = 830)	
			Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)	Τοξικότητα κάθε βαθμού (%)	Τοξικότητα βαθμού 3 - 4 (%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη	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 γεμισταβίνης/σισπλατίνης, χρησιμοποιώντας το Fisher Exact test.

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

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

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

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

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

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

Στον πίνακα που ακολουθεί, αναφέρεται η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρούνται ότι πιθανά έχουν σχέση με το φάρμακο μελέτης και έχουν αναφερθεί σε ποσοστό  $> 5\%$  των 800 ασθενών οι οποίοι τυχαιοποιημένα έλαβαν μονοθεραπεία με πεμετρεξίδη και 402 ασθενών που τυχαιοποιημένα έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), στη μελέτη συντήρησης με πεμετρεξίδη ως μονοθεραπεία (JMEN: N= 663) και στη μελέτη συντήρησης με συνέχιση της θεραπείας με πεμετρεξίδη (PARAMOUNT: N=539). Όλοι οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) σταδίου IIIB ή IV και είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. Οι ασθενείς και των δύο ομάδων θεραπείας έλαβαν πλήρη συμπληρωματική αγωγή φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub>.

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 μειωμένα	8,4	4,4	0,2	0,0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Αισθητική νευροπάθεια	7,4	0,6	5,0	0,2
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία	17,3	0,8	4,0	0,2
		Ανορεξία	12,8	1,1	3,2	0,0
	Συχνές	Έμετος	8,4	0,3	1,5	0,0
		Βλεννογονίτιδα/ στοματίτιδα	6,8	0,8	1,7	0,0
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	ALT (SGPT) αυξημένη	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) αυξημένη	5,9	0,0	1,7	0,0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα/ απολέπιση	8,1	0,1	3,7	0,0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	24,1	5,3	10,9	0,7
	Συχνές	Άλγος	7,6	0,9	4,5	0,0
		Οίδημα	5,6	0,0	1,5	0,0
Νεφρικές Διαταραχές	Συχνές	Νεφρικές διαταραχές****	7,6	0,9	1,7	0,0

Συντομογραφίες: ALT = αμινοτρανσφεράση αλανίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, CTCAE = Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών, NCI = National Cancer Institute, SGOT = γλουταμινικός ορός οξυαλοακετικής αμινοτρανσφεράσης, SGPT = γλουταμινικός ορός πυροσταφυλικής αμινοτρανσφεράσης.

\* Προσδιορισμός 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/ουροποιογεννητικό σύστημα.

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

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

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

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

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

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

Σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικής καταπληξίας έχουν αναφερθεί.

Ερυθρηματώδες 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: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ανάλογο φυλλικού οξέος, κωδικός ATC: L01BA04.

Η 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 ρεδοουκτάσης (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 τη πεμετρεξίδη 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 της πεμετρεξίδης μαζί με σισπλατίνη έναντι μόνης της σισπλατίνης σε ασθενείς, χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία, με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη είχαν κλινικά σημαντικό επιπλέον όφελος διάμεσης επιβίωσης 2,8 μηνών, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μόνη τη σισπλατίνη.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης, προστέθηκαν στη θεραπεία των ασθενών συμπληρώματα χαμηλής δόσης φυλλικού οξέος και βιταμίνης B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub>, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης (πλήρης χορήγηση συμπληρωμάτων). Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

#### **Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης με σισπλατίνη έναντι σισπλατίνης στο κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα**

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία		Ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα	
	Πεμετρεξίδη/ σισπλατίνη (N = 226)	Σισπλατίνη (N = 222)	Πεμετρεξίδη / σισπλατίνη (N = 168)	Σισπλατίνη (N = 163)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95 % CI)	12.1 (10.0 – 14.4)	9.3 (7.8 – 10.7)	13.3 (11.4 – 14.9)	10.0 (8.4 – 11.9)
Τιμή-p Log Rank*	0.020		0.051	
Διάμεσος χρόνος υποτροπής του όγκου (μήνες) (95 % CI)	5.7 (4.9 – 6.5)	3.9 (2.8 – 4.4)	6.1 (5.3 – 7.0)	3.9 (2.8 – 4.5)
Τιμή-p Log Rank*	0.001		0.008	
Χρόνος μη-ανταπόκρισης στη θεραπεία (μήνες) (95 % CI)	4.5 (3.9 – 4.9)	2.7 (2.1 – 2.9)	4.7 (4.3 – 5.6)	2.7 (2.2 – 3.1)
Τιμή-p του Log Rank*	0.001		0.001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης** (95 % CI)	41.3 % (34.8 – 48.1)	16.7 % (12.0 – 22.2)	45.5 % (37.8 – 53.4)	19.6 % (13.8 – 26.6)
Τιμή-p Fisher's exact*	< 0,001		< 0,001	

Συντομογραφία: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

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

\*\* Στην ομάδα υπό πεμετρεξίδη/σισπλατίνη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία (N=225) και οι ασθενείς που έλαβαν πλήρη αγωγή με συμπληρώματα (N=167)

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα κλινικά σημαντικά συμπτώματα (πόνος και δύσπνοια) που σχετίζονται με το κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, στην ομάδα ασθενών υπό πεμετρεξίδη /σισπλατίνη (212 ασθενείς) έναντι της ομάδας ασθενών σε θεραπεία με μόνη τη σισπλατίνη (218 ασθενείς), με τη χρήση της Κλίμακας Εκτίμησης των Συμπτωμάτων του Καρκίνου

του Πνεύμονα (Lung Cancer Symptom Scale). Επίσης, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας. Η διάκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας επιτεύχθηκε με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας στο σκέλος της πεμετρεξίδης /σισπλατίνης και την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας με το χρόνο στην ομάδα ελέγχου.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με κακώθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα που έλαβαν μονοθεραπεία με πεμετρεξίδη. Η πεμετρεξίδη σε δόση 500 mg/m<sup>2</sup> μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε 64 ασθενείς με κακώθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Συνολικά, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 14,1%.

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

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη, φάσης 3, της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), μετά από αρχική χημειοθεραπεία, έδειξε, διάμεσους χρόνους επιβίωσης των 8,3 μηνών, για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη (ITT-Intent to Treat Population, n = 283) και των 7,9 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη (ITT, n = 288). Η αρχική χημειοθεραπεία δεν περιελάμβανε πεμετρεξίδη. Ανάλυση της επίδρασης του ιστολογικού τύπου του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) στο αποτέλεσμα της θεραπείας στη συνολική επιβίωση, έδειξε υπεροχή της πεμετρεξίδης έναντι της ντοσεταξέλης σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), εκτός των περιπτώσεων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά (n=399, 9,3 έναντι 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 της πεμετρεξίδης.

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 της πεμετρεξίδης έναντι ντοσεταξέλης στον NSCLC – ITT πληθυσμός

	Πεμετρεξίδη	Ντοσεταξέλη
<b>Χρόνος επιβίωσης (μήνες)</b>	(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
<b>Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (μήνες)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεση	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)		0.97 (0.82 – 1.16)
<b>Χρόνος αποτυχίας της θεραπείας (μήνες)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Διάμεσος	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)		0.84 (0.71 – 0.997)
<b>Ανταπόκριση (n: αριθμός ασθενών που πληρούν τα κριτήρια για ανταπόκριση)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ Ποσοστό ανταπόκρισης (%) (95 % CI)	9.1 (5.9 – 13.2)	8.8 (5.7 – 12.8)
▪ Σταθερή νόσος (%)	45.8	46.4

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

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

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού κλινική μελέτη, Φάσης 3, της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι γεμισταβίνης σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό (σταδίου IIIb ή IV), μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) έδειξε ότι η θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη (ITT-Intent to Treat Population, n = 862) ανταποκρίθηκε στο πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης και έδειξε παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με τη θεραπεία με γεμισταβίνη και σισπλατίνη (ITT, n = 863) όσον αφορά την συνολική επιβίωση (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 0.94; 95 % CI = 0.84-1.05). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν σε αυτή τη μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά 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 τη πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη, έναντι 5.1 μήνες επιβίωσης για τη γεμισταβίνη με σισπλατίνη (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 1,04; 95 % CI = 0.94-1.15), και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 30,6 % (95 % CI = 27,3- 33,9) για τη πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη έναντι 28,2 % (95 % CI = 25.0-31,4) για τη γεμισταβίνη με σισπλατίνη. Τα δεδομένα της PFS αποδείχθηκαν μερικώς από μια ανεξάρτητη ανασκόπηση (400/1725 ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για τον έλεγχο).

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

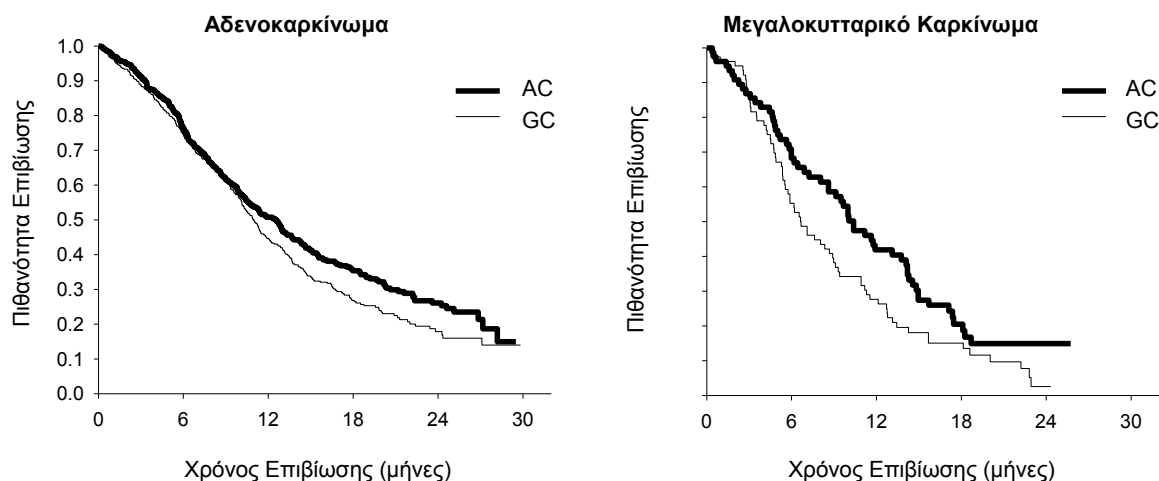
**Αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης + σισπλατίνης έναντι της γεμισταβίνης + σισπλατίνης στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα – ITT πληθυσμός και ιστολογικές υποομάδες.**

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

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

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 της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη χρειάστηκαν λιγότερες μεταγίσεις (16,4 % έναντι 28,9 %,  $p < 0,001$ ), λιγότερες μεταγίσεις ερυθροκυττάρων, (16,1 % έναντι 27,3 %,  $p < 0,001$ ) και λιγότερες μεταγίσεις αιμοπεταλίων (1,8 % έναντι 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Επιπρόσθετα, χρειάστηκαν μικρότερη ποσότητα ερυθροποιητίνης/δαρβεποετίνης (10,4 % έναντι 18,1 %,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % έναντι 6,1 %,  $p = 0,004$ ), και σκευάσματα σιδήρου (4,3 % έναντι 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

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

##### JMEN

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη Φάσης 3 (JMEN), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας συντήρησης της πεμετρεξίδης σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ( $n = 441$ ) έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ( $n = 222$ ) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους διπλής θεραπείας πρώτης γραμμής που περιλάμβανε Σισπλατίνη ή Καρβοπλατίνη σε συνδυασμό με Γεμισιταβίνη, Πακλιταξέλη ή Ντοσεταξέλη. Η διπλή θεραπεία πρώτης γραμμής με πεμετρεξίδη συμπεριλήφθηκε. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος σε αυτή την μελέτη είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) 0 ή 1. Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία συντήρησης έως την επιδείνωση της νόσου. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια υπολογίστηκαν από την ημέρα της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο όρο 5 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη και 3,5 κύκλους με εικονικό φάρμακο (placebo). Συνολικά 213 ασθενείς (48,3 %) ολοκλήρωσαν  $\geq 6$  κύκλους θεραπείας και συνολικά 103 ασθενείς (23,4 %) ολοκλήρωσαν  $\geq 10$  κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) ( $n = 581$ , πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 4,0 και 2,0 μήνες αντίστοιχα) (σχετικός κίνδυνος (HR) = 0,60, 95 % CI = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). Η ανεξάρτητη ανασκόπηση των απεικονιστικών εξετάσεων των ασθενών επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξιολόγησης των ερευνητών σχετικά με την PFS. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) του συνολικού πληθυσμού ( $n = 663$ ) ήταν 13,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 10,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), σχετικός κίνδυνος HR = 0,79 (95 % CI = 0,65 - 0,95,  $p = 0,01192$ ).

Όπως και στις άλλες μελέτες του πεμετρεξίδη και στη μελέτη JMEN παρατηρήθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά (n = 430, πληθυσμός υπό ανεξάρτητη ανασκόπηση), η διάμεση PFS ήταν 4,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 1,8 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo), HR σχετικός κίνδυνος = 0,47, 95 % CI = 0,37-0,60, p = 0,00001. Η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά (n = 481) ήταν 15,5 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 10,3 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος = 0,70, 95 % CI = 0,56-0,88, p = 0,002). Συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγικής φάσης η διάμεση OS για τους ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούν ιστολογικά, ήταν 18,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 13,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (HR σχετικός κίνδυνος = 0,71, 95 % CI = 0,56-0,88, p = 0,002).

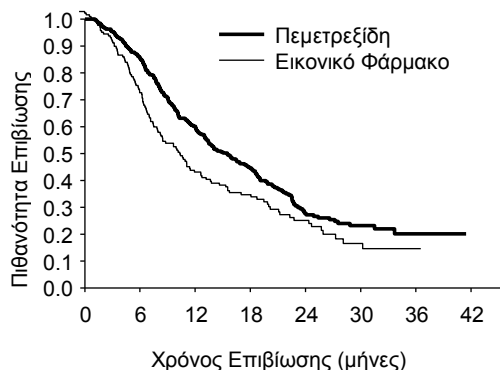
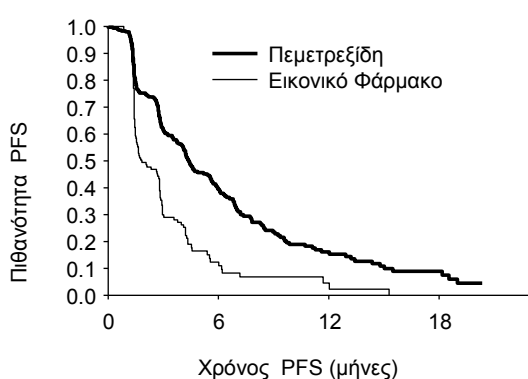
Τα αποτελέσματα όσον αφορά την PFS και την OS σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογία έδειξαν πως η πεμετρεξίδη δεν έχει πλεονεκτήματα έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo).

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

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

Επιβίωση Ελεύθερης Υποτροπής

Συνολική Επιβίωση



## 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 τη πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 359) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 180) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Στάδιο ΙΙΒ) ή μεταστατικό (Στάδιο ΙV) μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκτός εκείνων που τα πλακώδη κύτταρα κυριαρχούσαν ιστολογικά και δεν υποτροπίασαν μετά από 4 κύκλους θεραπείας πρώτης γραμμής που περιλάμβανε πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Από τους 939 ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη σε συνδυασμό με σισπλατίνη, 539 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη ή εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, το 44,9% είχε πλήρη/μερική ανταπόκριση και το 51,9 % παρουσίασε σταθερή νόσο στην εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία συντήρησης έπρεπε να έχουν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG performance status) 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της εισαγωγικής θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη μέχρι την αρχή της θεραπείας συντήρησης ήταν 2,96 μήνες και στο σκέλος θεραπείας με πεμετρεξίδη και με εικονικό φάρμακο. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία συντήρησης μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η

ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα μετρήθηκαν από τη στιγμή της τυχαιοποίησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής (εισαγωγική θεραπεία). Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο όρο 4 κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη και 4 κύκλους με εικονικό φάρμακο (placebo). Συνολικά 169 ασθενείς (47,1 %) ολοκλήρωσαν  $\geq 6$  κύκλους θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξίδη, που αντιστοιχούν σε τουλάχιστον  $\geq 10$  κύκλους θεραπείας με πεμετρεξίδη.

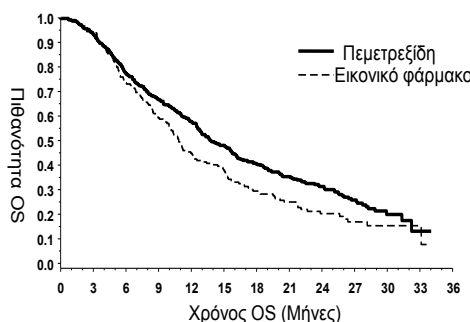
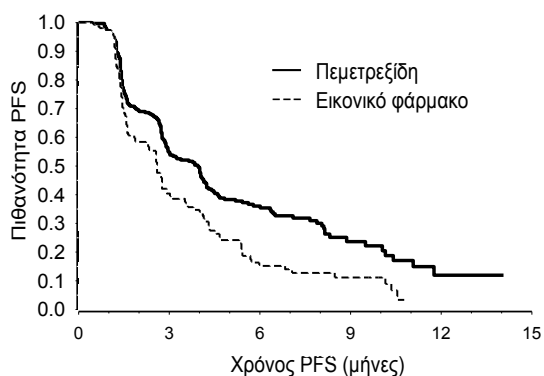
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο και έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (PFS) στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) ( $n = 472$ , πληθυσμός υπο ανεξάρτητη ανασκόπηση, κατά διάμεσο όρο 3,9 και 2,6 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 πεμετρεξίδη και σισπλατίνη, ήταν 6,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 5,6 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (σχετικός κίνδυνος  $HR = 0,59$ , 95 %  $CI = 0,47-0,74$ ).

Μετά την εισαγωγική θεραπεία με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη (4 κύκλοι), η θεραπεία με πεμετρεξίδη ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι του εικονικού φαρμάκου για 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 πεμετρεξίδη ήταν εν ζωή ή δεν κατέστη εφικτή η επικοινωνία μαζί τους έναντι του 21,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Η σχετική επίδραση της θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν ομοιόμορφη σε όλες τις υποομάδες (περιλαμβανομένου του σταδίου της νόσου, της ανταπόκρισης στην εισαγωγική θεραπεία, της ECOG PS, του ιστορικού του καπνίσματος, του φύλου, της ιστολογίας και της ηλικίας) και παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στις μη προσαρμοσμένες OS και PFS αναλύσεις. Τα ποσοστά επιβίωσης του 1<sup>ου</sup> και του 2<sup>ου</sup> έτους για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη ήταν 58% και 32% αντίστοιχα, συγκριτικά με το 45% και 21% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo). Από την αρχή της θεραπείας με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη ως εισαγωγική θεραπεία πρώτης γραμμής, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 16,9 μήνες για την ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 14,0 μήνες για την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo) (σχετικός κίνδυνος ( $HR$ ) = 0,78, 95%  $CI = 0,64-0,96$ ). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά την μελέτη ήταν 64,3% για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με πεμετρεξίδη και 71,7% για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (placebo).

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

Επιβίωση Ελεύθερης Υποτροπής

Συνολική Επιβίωση



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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πεμετρεξίδης έπειτα από χορήγηση μονοθεραπείας, έχουν αξιολογηθεί σε 426 καρκινοπαθείς ασθενείς, με διάφορες μορφές συμπαγών όγκων, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 838 mg/m<sup>2</sup> και με έγχυση διάρκειας 10 λεπτών. Η πεμετρεξίδη έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 9 l/m<sup>2</sup>. 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 B<sub>12</sub> 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 μεταλλαξιόγonos 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**

Τρομεταμόλη (για ρύθμιση του pH)

Άνδρο κιτρικό οξύ

Μεθειονίνη

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

Το Armisarte περιέχει τρομεθαμόλη ως έκδοχο. Η τρομεθαμόλη είναι ασυμβίβαστη με τη σισπλατίνη καταλήγοντας σε αποικοδόμηση της σισπλατίνης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ενδοφλέβιες γραμμές θα πρέπει να ξεπλένονται μετά τη χορήγηση του Armisarte.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κλειστό φιαλίδιο

18 μήνες

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης της πεμετρεξίδης έχει αποδειχθεί για 3 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου και 21 ημέρες σε θερμοκρασία ψυγείου. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποθήκευσης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 ° C έως 8 ° C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2 ° C έως 8 ° C).

Μην καταψύχετε.

Κρατήστε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

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

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Αχρωμο γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) με καουτσούκ τύπου I (βρωμοβουτύλιο) πώμα ορού και πώμα αλουμινίου με δίσκο από πολυπροπυλένιο. Τα φιαλίδια μπορεί ή δεν μπορεί να είναι επενδυμένα σε ένα προστατευτικό περίβλημα.

Μεγέθη συσκευασίας

1 x 4 ml φιαλίδιο (100 mg / 4 ml)



1 x 20 ml φιαλίδιο. (500 mg / 20 ml)

1 x 34 ml φιαλίδιο. (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml φιαλίδιο (1000 mg / 40 ml)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

1. Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της αραιώσης της πεμετρεξίδης, για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων του Aramisarte που χρειάζεται.
3. Το Aramisarte πρέπει να αραιώνεται μόνο με διάλυμα γλυκόζης 5%, χωρίς συντηρητικό. Ο κατάλληλος όγκος της πεμετρεξίδης πυκνό διάλυμα πρέπει να αραιώνεται σε 100 ml με διάλυμα γλυκόζης 5% και χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
4. Τα διαλύματα πεμετρεξίδης προς έγχυση παρασκευάζονται όπως οι ανωτέρω οδηγίες και είναι συμβατά με το πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη λεφίνη και σάκους έγχυσης.
5. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν αιωρούμενα σωματίδια, μην το χορηγήσετε.
6. Τα διαλύματα πεμετρεξίδης είναι για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο 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

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Ισλανδία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1063/001

EU/1/15/1063/002

EU/1/15/1063/003

EU/1/15/1063/004

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιανουαρίου 2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

PLIVA CROATIA Ltd.  
10000 Zagreb  
Prilaz baruna Filipovića 25  
Κροατία

Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur, 10  
20014  
Nerviano, Milan  
Ιταλία

S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
RO-011171 Bucharest  
Ρουμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

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

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-

κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Δεν εφαρμόζεται.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Armisarte 25 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
πεμετρεξίδη

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

Ένα ml περιέχει 25 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 100 mg πεμετρεξίδη. (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 500 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 34 ml περιέχει 850 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

Ένα φιαλίδιο των 40 ml περιέχει 1000 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: τρομεταμόλη, άνυδρο κιτρικό οξύ, μεθειονίνη και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

φιαλίδιο 4 ml

φιαλίδιο 20 ml

φιαλίδιο 34 ml

φιαλίδιο 40 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χορήγηση μετά την αραίωση.

Μόνο για εφάπαξ χορήγηση.

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

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

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

Κυτταροτοξικό

Πρέπει να αραιώνεται μόνο σε διάλυμα γλυκόζης 5%.



**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Κρατήστε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1063/001 4 ml φιαλίδιο  
EU/1/15/1063/002 20 ml φιαλίδιο  
EU/1/15/1063/004 34 ml φιαλίδιο  
EU/1/15/1063/003 40 ml φιαλίδιο

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – 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**

Armisarte 25 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

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

100 mg/4 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό

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

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

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

Armisarte 25 mg/ml για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
πεμετρεξίδη  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

500 mg/20 ml  
850 mg/34 ml  
1000 mg/40 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Armisarte 25 mg/ml 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, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό τον νοσοκόμο σας ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

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

#### **1. Τι είναι το Armisarte και ποιά είναι η χρήση του**

Το Armisarte είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου. Περιέχει τη δραστική ουσία πεμετρεξίδη. Η πεμετρεξίδη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως τα ανάλογα φολικού οξέος και διαταράσσει τις διαδικασίες που είναι απαραίτητες για την κυτταρική διαίρεση.

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

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

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

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Armisarte**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το Armisarte**

- εάν έχετε αλλεργία στη πεμετρεξίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στο τμήμα 6).
- εάν θηλάζετε θα πρέπει να διακόψετε τη γαλουχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Armisarte
- 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 Armisarte

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 Armisarte.

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 Armisarte. 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 Armisarte.

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

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 Armisarte.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Armisarte στον παιδιατρικό πληθυσμό.

### **Άλλα φάρμακα και Armisarte**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει κάποιο άλλο φάρμακο ή μπορεί να πάρετε κάποιο άλλο φάρμακο συμπεριλαμβανομένου φαρμάκου για την ανακούφιση του πόνου (αναλγητικό) ή αντιφλεγμονώδες φάρμακο, όπως τα φάρμακα που ονομάζονται “μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη 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 Armisarte 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 τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας, να σας επιβεβαιώσουν, εάν κάποιο από τα φάρμακα σας ανήκει στη κατηγορία των ΜΣΑΦ.

Όπως και άλλα φάρμακα χημειοθεραπείας το Armisarte δεν συνιστάται με ζώντα εξασθενημένα εμβόλια. Ανενεργό εμβόλια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όπου είναι δυνατόν.

### **Κύηση**

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

### **Θηλασμός**

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

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

### **Γονιμότητα**

Οι άνδρες συμβουλεύονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και μέχρι 6 μήνες μετά τη θεραπεία με Armisarte και κατά συνέπεια θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Armisarte 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 Armisarte ενδέχεται να σας προκαλέσει αίσθημα κόπωσης. Να προσέχετε ιδιαίτερα στην οδήγηση ή στο χειρισμό μηχανημάτων.

### **3. Πως να χρησιμοποιήσετε το Armisarte**

Το Armisarte 25 mg / ml πυκνό διάλυμα για έγχυση πάντα θα σας δοθεί από έναν επαγγελματία υγείας. Η δόση του Armisarte είναι 500 χιλιοστόγραμμα για κάθε τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας του σώματός σας. Το ύψος και το βάρος σας μετρούνται για να λειτουργήσει το εμβυδόν της επιφάνειας του σώματός 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 τον αριθμό των κυττάρων του αίματός σας και τη γενική σας κατάσταση. Ο φαρμακοποιός του νοσοκομείου, νοσοκόμα ή ο γιατρός θα πραγματοποιήσουν την ανάμιξη του συμπυκνώματος Armisarte με διάλυμα γλυκόζης 5% για την ένεση, προτού σας χορηγηθεί.

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

Όταν το Armisarte 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 Armisarte. 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 Armisarte. 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 Armisarte. Θα πρέπει να πάρετε τουλάχιστον 5 δόσεις φυλλικού οξέος, κατά τις επτά προηγούμενες ημέρες από την πρώτη δόση του Armisarte. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φυλλικό οξύ για 21 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Armisarte. Θα σας χορηγηθεί επίσης μία ένεση βιταμίνης B<sub>12</sub> (1000 μικρογραμμάρια) κατά την προηγούμενη εβδομάδα από τη χορήγηση του Armisarte και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες περίπου (διάστημα που αντιστοιχεί σε 3 κύκλους θεραπείας με Armisarte). Η βιταμίνη B<sub>12</sub> και το φυλλικό οξύ χορηγούνται με σκοπό να μειωθούν οι ενδεχόμενες τοξικές επιδράσεις της αντικαρκινικής θεραπείας.

Η κατάστασή σας θα παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό συνεπάγεται συνήθως εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων στο συκώτι σας και νεφρική λειτουργία. Η δόση σας μπορεί να αλλάξει ή η θεραπεία σας να καθυστερήσει ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών.

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 τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε σοβαρό εξάνθημα ή κνησμό ή φλύκταινες (σύνδρομο Steven-Johnson ή Τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- Εάν εμφανίσετε κόπωση, τάση λιποθυμίας, αν λαχανιάζετε εύκολα ή έχετε ωχρή όψη (διότι μπορεί να έχετε χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη από τη φυσιολογική, 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 Aramisarte 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 ξεφλούδισμα του δέρματος
- 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
- Εξανθήματα
- Πόνος στο στήθος
- Μυϊκή Αδυναμία
- Επιπεφυκίτιδα (φλεγμονή του ματιού)
- Στομαχική ενόχληση
- Πόνος στην κοιλιά
- Αλλαγή στη γεύση
- Ήπαρ: μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος

- Υγρά μάτια
- Ναυτία

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

- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Γρήγορος ή ανώμαλος καρδιακός ρυθμός
- Φλεγμονή του επιθήλιου του οισοφάγου (στο λαιμό) έχει παρατηρηθεί με θεραπεία με πεμετρεξίδη/ 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 πεμετρεξίδη, 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 πριν, είτε κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με πεμετρεξίδη.
- 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
- Ανοσολογική διαμεσολαβούμενη αιμολυτική αναιμία (αντίσωμα - διαμεσολαβούμενη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- 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
- Υπερνατριαιμία - 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.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο 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. Πως να φυλάσσεται το Armisarte**

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

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

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2 ° C έως 8 ° C).

Μην καταψύχετε.

Κρατήστε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

*Διάλυμα προς έγχυση:* Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης της πεμετρεξίδης έχει αποδειχθεί για 3 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου και 21 ημέρες σε θερμοκρασία ψυγείου. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποθήκευσης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 ° C έως 8 ° C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Το Armisarte δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχουν οποιαδήποτε σημάδια σωματιδίων.

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 Armisarte**

Η δραστική ουσία είναι η πεμετρεξίδη. Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg πεμετρεξίδης για (ως πεμετρεξίδη διοξύ). Περαιτέρω αραίωση από ένα παροχό υγειονομικής περίθαλψης είναι απαραίτητη πριν από τη χορήγηση.

Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ)

Ένα φιαλίδιο των 20 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 500 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ)

Ένα φιαλίδιο των 34 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 850 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ)

Ένα φιαλίδιο των 40 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1000 mg πεμετρεξίδης (ως πεμετρεξίδη διοξύ)

Τα άλλα συστατικά είναι τρομεταμόλη (για ρύθμιση του pH), άνυδρο κιτρικό οξύ, μεθειονίνη και ύδωρ για ένεση.

### **Εμφάνιση του Armisarte και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Armisarte πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό ή πρασινωπό-κίτρινο διάλυμα

Το Armisarte παρέχεται σε ένα άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και κάλυμμα αλουμινίου με δίσκο από πολυπροπυλένιο. Τα φιαλίδια μπορεί ή δεν μπορεί να είναι επενδυμένα σε ένα προστατευτικό περίβλημα.

Κάθε συσκευασία του Armisarte περιέχει ένα φιαλίδιο.

#### Μεγέθη συσκευασίας

1 x 4 ml φιαλίδιο (100 mg / 4 ml)

1 x 20 ml φιαλίδιο (500 mg / 20 ml)

1 x 34 ml φιαλίδιο (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml φιαλίδιο (1000 mg / 40 ml)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Ισλανδία

**Παρασκευαστής**

PLIVA CROATIA Ltd.

10000 Zagreb

Prilaz baruna Filipovića 25

Κροατία

Actavis Italy S.p.A.

Viale Pasteur 10

20014 Nerviano (Milan)

Ιταλία

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd.

011171 Bucharest

Ρουμανία

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 0203

**България**

Актавис ЕАД

Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: +36 1 288 6400

**Danmark**

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Actavis Ltd.

Tel: +35621693533

**Deutschland**

ratiopharm GmbH

Tel: +49 731 402 02

**Nederland**

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228 400

**Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS

Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar ABEE

Τηλ: +30 210 5401500

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43(0)1 97007 0

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Actavis Ireland Limited  
Tel: +353 (0)21 4619040

**Ísland**

Actavis Group PTC ehf.  
Sími: +354 550 3300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +(39) 028917981

**Κύπρος**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 210 5401500  
Ελλάδα

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Actavis UK Limited  
Tel: +44 1271 385257

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον 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. Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της αραιώσης της πεμετρεξίδης, για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων του Armisarte που χρειάζεται.
3. Το Armisarte πρέπει να αραιώνεται μόνο με διάλυμα γλυκόζης 5%, χωρίς συντηρητικό. Ο κατάλληλος όγκος της πεμετρεξίδης πυκνό διάλυμα πρέπει να αραιώνεται σε 100 ml με διάλυμα γλυκόζης 5% και χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών.
4. Τα διαλύματα πεμετρεξίδης προς έγχυση παρασκευάζονται όπως οι ανωτέρω οδηγίες και είναι συμβατά με το πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυολεφίνη λεφίνη και σάκους έγχυσης.

Η Armisarte περιέχει τρομεθαμόλη ως έκδοχο. Τρομεθαμόλη είναι ασυμβίβαστη με σισπλατίνη καταλήγοντας σε αποικοδόμηση της σισπλατίνης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ενδοφλέβιες γραμμές θα πρέπει να ξεπλένονται μετά τη χορήγηση του Armisarte.

5. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν αιωρούμενα σωματίδια, μην το χορηγήσετε.
6. Τα διαλύματα πεμετρεξίδης είναι για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### Προφυλάξεις για τη 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.

#### Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος έγχυσης της πεμετρεξίδης έχει αποδειχθεί για 3 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου και 21 ημέρες σε θερμοκρασία ψυγείου. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποθήκευσης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 ° C έως 8 ° C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες