

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Armisarte 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține pemetrexed 25 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Fiecare fiolă de concentrat de 4 ml conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Fiecare fiolă de concentrat de 20 ml conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Fiecare fiolă de concentrat de 34 ml conține pemetrexed 850 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Fiecare fiolă de concentrat de 40 ml conține pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție transparentă, incoloră spre gălbui deschis sau galben-verzuie.

pH-ul este cuprins între 7,0 și 8,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign

Armisarte în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

Armisarte în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

Armisarte este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul neoplasmului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină (vezi pct. 5.1).

Armisarte este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Armisarte trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic calificat în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Pemetrexed în asociere cu cisplatină

Doza recomandată de pemetrexed este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m², perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile. Pacienților trebuie să li se administreze tratament antiemetic corespunzător și hidratare adecvată înainte și/sau după administrarea de cisplatină (vezi, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină, pentru recomandări specifice de dozaj).

Pemetrexed în monoterapie

La pacienții tratați pentru neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza de pemetrexed recomandată este 500 mg/m², administrată ca perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile.

Premedicație

Pentru a reduce incidența și severitatea reacțiilor cutanate, trebuie administrat un glucocorticoid cu o zi înainte, în ziua administrării de pemetrexed și o zi după aceea. Glucocorticoidul trebuie să fie administrat în doză echivalentă cu 4 mg dexametazonă, administrat oral, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B₁₂ se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.

Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există metastază la nivel hepatic.

Ajustări ale dozei

Ajustările dozei la începutul unui nou ciclu trebuie să se bazeze pe valorile minime ale numărărilor hematologice sau pe maximul toxicității non-hematologice din ciclul precedent al terapiei. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcție de recuperare, dozele trebuie ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru pemetrexed utilizată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Tabelul 1 – Tabel de modificare a dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină – toxicitate hematologică	
NAN minim < 500/mm ³ și trombocite minime ≥ 50000/mm ³	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite <50000/mm ³ indiferent de NAN minim	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite <50000/mm ³ însoțit de sângerare ^a , indiferent de NAN minim	50 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină).

^a Acest criteriu semnifică o sângerare de grad ≥ 2 conform definiției standard din Criteriile de Toxicitate Comună ale Institutului Național al Cancerului (*Common Toxicity Criteria - CTC*) (v2.0, NCI 1998).

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), pemetrexed trebuie întrerupt până la revenirea la o valoare mai mică sau egală cu valoarea de dinainte de terapie. Tratamentul trebuie reluat în conformitate cu recomandările din Tabelul 2.

Tabelul 2 - Tabel de modificare a dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate non-hematologică ^{a,b}		
	Doza de pemetrexed (mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
Orice toxicitate de grad 3 sau 4, cu excepția mucozitei	75 % din doza anterioară	75 % din doza anterioară
Orice diaree care necesită spitalizare (indiferent de grad) sau diaree de grad 3 sau 4.	75 % din doza anterioară	75 % din doza anterioară
Mucozită de grad 3 sau 4	50 % din doza anterioară	100 % din doza anterioară

^a Conform Criteriilor de toxicitate comune ale Institutului Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

^b Excluzând neurotoxicitatea

În cazul neurotoxicității, ajustarea recomandată a dozei de pemetrexed și de cisplatină este prezentată în Tabelul 3. Pacienții trebuie să întrerupă terapia dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

Tabelul 3 - Modificarea dozei pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - neurotoxicitate		
Gradul CTC^a	Doza de pemetrexed(mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
0 - 1	100 % din doza anterioară	100 % din doza anterioară
2	100 % din doza anterioară	50 % din doza anterioară

^a Criteriile de Toxicitate Comună ale Institutului Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

Tratamentul cu pemetrexed trebuie întrerupt după 2 scăderi succesive ale dozelor, pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, sau imediat, dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile clinice, nu au existat date care să sugereze că pacienții în vârstă de 65 ani sau mai mult prezintă risc crescut de reacții adverse în comparație cu pacienții cu vârstă mai mică de 65 ani. Nu sunt necesare alte ajustări ale dozelor decât cele recomandate pentru toți pacienții.

Copii și adolescenți

Armisarte nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici.

Pacienți cu insuficiență renală (formula standard Cockcroft și Gault sau rata filtrării glomerulare măsurate cu metoda clearance-ului plasmatic al Tc99m-DPTA)

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat, prin excreție renală. În studiile clinice, pacienții cu clearance al creatininei ≥ 45 ml/min nu au necesitat alte ajustări ale dozei decât cele recomandate pentru toți pacienții. La pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min, datele asupra utilizării pemetrexed sunt insuficiente; în consecință, în aceste cazuri utilizarea pemetrexed nu este recomandată (vezi pct.4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu au fost identificate relații între ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cum ar fi bilirubină $> 1,5$ ori limita superioară a valorii normale și/sau transaminaze $> 3,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau $> 5,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare

Armisarte este pentru administrare intravenoasă. Acesta trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Pentru precauții necesare în vederea manipulării sau administrării Armisarte și pentru instrucțiuni privind diluarea Armisarte înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct.4.6).

Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate să deprime funcția măduvei osoase, cu manifestări ca: neutropenie, trombocitopenie și anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei mielosupresia este forma de toxicitate care impune scăderea dozei. Pacienții trebuie monitorizați pentru mielosupresie în cursul terapiei, iar pemetrexed nu trebuie administrat pacienților până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu a revenit la ≥ 1500 celule/mm³, iar numărul de trombocite nu a revenit la ≥ 100000 celule/mm³. Scăderile dozei pentru curele ulterioare se bazează pe cea mai mică valoare a NAN și a numărului de trombocite și pe toxicitatea non-hematologică maximă observată în ciclul precedent (vezi pct. 4.2).

Atunci când a fost administrată suplimentarea vitaminică reprezentată de acid folic și vitamină B₁₂ s-au raportat toxicitate mai scăzută și reducerea toxicității hematologice și non-hematologice de grad 3/4 cum ar fi neutropenia, neutropenia febrilă și infecția cu neutropenie de grad 3/4. În consecință, toți pacienții tratați cu pemetrexed trebuie să fie instruiți să-și administreze acid folic și vitamina B₁₂, ca măsură profilactică de reducere a toxicității legate de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu un glucocorticoid, s-au raportat reacții cutanate. Tratamentul anterior cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să scadă incidența și severitatea reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

A fost studiat un număr insuficient de pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min. În consecință, nu este recomandată utilizarea pemetrexed la pacienții cu clearance al creatininei < 45 ml/min (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 până la 79 ml/min) trebuie să evite să utilizeze medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi

ibuprofenul și acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și timp de 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată care sunt eligibili pentru terapie cu pemetrexed, administrarea AINS cu timp de înjumătățire plasmatică lung trebuie întreruptă timp de cel puțin 5 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și cel puțin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

Evenimente renale grave, inclusiv insuficiență renală acută, au fost raportate la pemetrexed atât în monoterapie cât și în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Mulți dintre pacienții la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc pentru dezvoltarea evenimentelor renale incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet zaharat preexistent. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor sugestive pentru diabetul insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

Efectul pemetrexed asupra colecțiilor lichidiene, cum ar fi revărsatele pleurale sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienți cu tumori solide și colecții lichidiene stabile, a arătat că nu există nicio diferență între concentrațiile plasmatice normalizate cu doza sau a valorilor clearance-ului pentru pemetrexed, în comparație cu pacienții care nu prezintă colecții lichidiene. Astfel, drenarea acestor colecții lichidiene înainte de administrarea pemetrexed trebuie luată în considerare, dar poate să nu fie necesară.

Datorită toxicității gastro-intestinale a pemetrexed administrat în asociere cu cisplatină a fost observată deshidratare severă. În consecință, pacienților trebuie să li se administreze tratament antiemetic adecvat și hidratare corespunzătoare înainte de și/sau după administrarea tratamentului.

În cursul studiilor clinice cu pemetrexed evenimentele cardio-vasculare grave, incluzând infarctul miocardic și evenimentele cerebro-vasculare au fost raportate mai puțin frecvent și s-au produs de obicei atunci când pemetrexed a fost administrat în asociere cu alt medicament citotoxic. Cei mai mulți dintre pacienții la care s-au observat aceste evenimente au avut factori de risc cardio-vascular preexistenți (vezi pct. 4.8).

Imunodeprimarea este frecventă la pacienții cu neoplazii. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă a vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pemetrexed poate avea efecte genetice dăunătoare. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să nu procreze în cursul tratamentului și timp de până la 3 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abținere. Datorită posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să determine infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea de spermă înainte de începerea tratamentului.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze contracepție eficientă în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de 6 luni după terminarea acestuia (vezi pct. 4.6).

Au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere la pacienți care au efectuat radioterapie înainte, în timpul sau după tratamentul cu pemetrexed. Trebuie acordată o atenție specială acestor pacienți și este necesară precauție în utilizarea altor medicamente radiosensibilizante.

La pacienții care au efectuat radioterapie cu câteva săptămâni sau ani înainte de tratamentul cu pemetrexed, au fost raportate cazuri de reapariție a leziunilor postiradiere.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat pe cale renală, prin secreție tubulară și în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor substanțe active nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși cu platină, ciclosporină) pot determina întârzierea

clearance-ului pemetrexed. Aceste asocieri trebuie utilizate cu prudență. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie atent monitorizat.

Administrarea concomitentă de pemetrexed cu inhibitori OAT3 („organic anion transporter 3” - transportorul organic anionic 3) (de exemplu probenecid, penicilină, inhibitori ai pompei de protoni (IPP)) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Asocierea acestor substanțe cu pemetrexed trebuie făcută cu prudență.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofenul > 1600 mg/zi) și acidul acetilsalicilic în doze mai mari ($\geq 1,3$ g zilnic) pot să scadă eliminarea pemetrexed și, în consecință, să crească frecvența reacțiilor adverse ale pemetrexed. Prin urmare, la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), este necesară prudență atunci când se administrează doze mari de AINS sau acid acetilsalicilic în doze mai mari, în asociere cu pemetrexed.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 la 79 ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de exemplu ibuprofen) sau acid acetilsalicilic în doze mai mari trebuie evitată timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

În absența datelor cu privire la interacțiunea potențială cu AINS cu timp de înjumătățire plasmatică mai îndelungat, ca piroxicam și rofecoxib, administrarea lor concomitentă cu pemetrexed, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, trebuie întreruptă timp de cel puțin 5 zile înainte, în ziua și cel puțin 2 zile după administrarea pemetrexed (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară administrarea concomitentă de AINS, pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitate, în special mielosupresie și toxicitate gastrointestinală.

Pemetrexed suferă o metabolizare hepatică limitată. Rezultatele studiilor *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că nu se prevede determinarea de către pemetrexed a unei inhibiții semnificative clinic a clearance-ului metabolic al substanțelor active metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxicelor

Datorită riscului trombotic crescut la pacienții cu neoplazii, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intra-individuală mare a statusului coagulării în cursul bolilor și posibilitatea interacțiunilor dintre anticoagulantele orale și chimioterapia antineoplazică necesită o intensificare a monitorizării INR (International Normalised Ratio), dacă se decide tratarea pacientului cu anticoagulate orale.

Utilizare concomitentă contraindicată: vaccinul împotriva febrei galbene - risc de boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Utilizare concomitentă nerecomandată: vaccinuri vii atenuate (cu excepția celui împotriva febrei galbene, la care este contraindicată utilizarea concomitentă) - risc de boală sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la persoanele care au deja imunosupresie prin boala lor de bază. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă este disponibil (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/Contracepția la femei și bărbați

Pemetrexed poate determina efecte genotoxice. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de până la 6 luni după acesta.

Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive eficace și să nu procreeze în cursul tratamentului și timp de până la 3 luni după acesta.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, similar altor antimetaboliți, pemetrexed determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în cursul sarcinii cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, după luarea atentă în considerare a necesităților mamei și a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pemetrexed se excretă în laptele uman, iar reacțiile adverse asupra sugarului alăptat nu pot fi excluse. În cursul terapiei cu pemetrexed alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Datorită posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să producă infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere de specialitate pentru conservarea de spermă, înainte de începerea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pemetrexed nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, s-a raportat că pemetrexed poate să determine oboseală. În consecință, pacienții trebuie avertizați să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje dacă apare această reacție.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cursul tratamentului cu pemetrexed, administrat atât în monoterapie, cât și în asociere, sunt: supresia medulară, manifestată prin anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie și toxicitatea gastrointestinală, manifestată prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație, faringită, mucozită și stomatită. Alte reacții adverse includ toxicitatea renală, creșterea valorilor transaminazelor, alopecia, fatigabilitatea, deshidratarea, erupția cutanată, infecția/sepsisul și neuropatia. Rar, s-au înregistrat sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

Prezentarea tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul numărul 4 prezintă evenimentele adverse la medicament indiferent de relația de cauzalitate asociată cu administrarea pemetrexed fie în monoterapie sau în asociere cu cisplatină în studiile pivot (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN și PARAMOUNT) și din raportările de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RAM se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse de orice grad indiferent de relația de cauzalitate cu administrarea pemetrexed din studiile pivot: JMEI (pemetrexed comparativ cu docetaxel), JMDB (pemetrexed și cisplatină comparativ cu gemcitabină și cisplatină, JMCH (pemetrexed plus cisplatină comparativ cu cisplatină), JMEN și PARAMOUNT (pemetrexed plus terapie suportivă optimă comparativ cu placebo plus terapie suportivă optima) și din perioada de după punerea pe piață.

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție ^a Faringită	Sepsis ^b			Dermo-hipodermită	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Scăderea hemoglobinemiei	Neutropenie febrile Scăderea numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imun		Reacție alergică/hipersensibilitate		Șoc anafilactic		
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos		Tulburări ale gustului Neuropatie periferică motorie Neuropatie periferică senzitivă Amețeală	Accident vascular cerebral Accident vascular ischemic tranzitor Hemoragii intracraniene			
Tulburări oculare		Conjunctivită Ochi uscați Secreție lacrimală crescută Keratoconjunctivită uscată Edem periorbital Afectare a suprafeței oculare				
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Angină pectorală Infarct miocardic Boală coronariană			

			Aritmie supraventricu lară			
Tulburări vasculare			Ischemie periferică ^c			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară Pneumonie interstițială ^{bd}			
Tulburări gastro- intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diareea Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie gastrointestin ală Perforație intestinală Esofagită Colită ^e			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor ALT (GPT) Creștere a valorilor AST (GOT)		Hepatită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigment are Prurit Eriterm polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens- Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulit ă Dermatită Eczema Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei ^e	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară				Diabetul insipid nefrogen Necroza tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Febră Durere Edem Dureri toracice				

		Inflamația mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamyltransferazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen „recall”		

^a cu sau fără neutropenie

^b letală, în unele cazuri

^c conducând uneori la necrozarea extremităților

^d cu insuficiență respiratorie

^e observată doar în asocierea cu cisplatină

^f în principal ale membrelor superioare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului raportate includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzorială și erupție cutanată. Complicațiile anticipate ale supradozajului includ supresia măduvei osoase manifestată prin neutropenie, trombocitopenie și anemie. În plus, se pot întâlni infecție cu sau fără febră, diaree și/sau mucozită. În cazul în care se suspectează supradozaj, pacienții trebuie monitorizați prin hemoleucogramă și trebuie să li se administreze terapie de susținere după cum este necesar. În managementul supradozajului cu pemetrexed trebuie luată în considerare utilizarea folinatului de calciu / acidului folinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, analogi ai acidului folic, codul ATC: L01BA04

Pemetrexed este un medicament antineoplazic, anti-folat multi-țintă, care acționează prin perturbarea unor procese metabolice cruciale folat-dependente, esențiale pentru replicarea celulară.

Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed se comportă ca un antifolat multi-țintă prin inhibarea timidilat sintetazei (TS), dihidrofolat reductazei (DHFR) și glicinamid ribonucleotid formiltransferazei (GARFT), care sunt enzimele cheie, folat-dependente, pentru biosinteza *de novo* a nucleotidelor timidinice și purinice. Pemetrexed este transportat în celulă atât de purtătorul de folat redus cât și de sistemele de transport membranare ale proteinelor care leagă folatii. Odată ajuns în celulă, pemetrexed este rapid și eficient transformat în forme poliglutamat de către enzima folil-poliglutamat-sintetază. Formele poliglutamat sunt reținute în celule și sunt inhibitori chiar mai potenți ai TS și GARFT. Poliglutamarea este un proces dependent de timp și de concentrație care are loc în celulele tumorale și, într-o măsură mai mică, în țesuturile normale. Metaboliții poliglutamați au un timp crescut de înjumătățire intracelulară, ceea ce are ca rezultat acțiunea prelungită a substanței active în celulele maligne.

Agencia Europeană pentru Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pemetrexed la toate subgrupele de copii și adolescenți, în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2)

Eficacitatea clinică

Mezoteliom

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu - orb, de faza 3, cu pemetrexed plus cisplatină versus cisplatină la pacienți cu mezoteliom pleural malign fără chimioterapie anterioară, a arătat că pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au avut un avantaj în supraviețuirea mediană de 2,8 luni, semnificativ clinic, față de pacienții cărora nu li s-a administrat decât cisplatină.

În timpul studiului, în tratamentul pacienților a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic și vitamină B₁₂ pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a acestui studiu a fost efectuată la populația reprezentată de toți pacienții repartizați aleator într-unul din brațele de tratament cărora li s-a administrat medicamentul de studiu (randomizați și tratați). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienții cărora li s-a administrat suplimentare cu acid folic și vitamina B₁₂ pe întregul parcurs al studiului (pacienți cu suplimentare completă). Rezultatele acestor analize ale eficacității sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos:

Tabelul 5. Eficacitatea pemetrexed plus cisplatină comparativ cu cisplatină în mezoteliomalele pleurale maligne

	Pacienți randomizați și tratați		Pacienți cu suplimentare completă	
Parametrul de eficacitate	pemetrexed/ cisplatină (N= 226)	Cisplatină (N= 222)	pemetrexed/ cisplatină (N= 168)	Cisplatină (N= 163)
Supraviețuirea generală mediană (luni) (ÎI 95%)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Valoarea p Log Rank*	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (ÎI 95%)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Valoarea p Log Rank*	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (ÎI95%)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Valoarea p Log Rank*	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns** (ÎI 95%)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Valoarea p, testul exact Fisher*	< 0,001		< 0,001	

Prescurtare: ÎI= interval de încredere

* valoarea p se referă la comparația dintre brațele de tratament.

** În brațul cu pemetrexed /cisplatină, randomizați și tratați (N = 225) și cu suplimentare completă (N = 167)

Utilizarea scalei de Simptome pentru Cancerul Pulmonar a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în brațul de tratament cu pemetrexed /cisplatină (212 pacienți) versus brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți). Au fost observate, de asemenea, diferențe semnificative statistic între testele funcției pulmonare. Separarea dintre brațele de tratament a fost realizată de ameliorarea funcției pulmonare în grupa pemetrexed /cisplatină și de deteriorarea în timp a funcției pulmonare în brațul de control.

Există date limitate la pacienți cu mezoteliom pleural malign tratați cu pemetrexed în monoterapie. pemetrexed în doza de 500 mg/m² a fost studiată în monoterapie la 64 pacienți fără chimioterapie anterioară cu mezoteliom pleural malign. Rata generală de răspuns a fost 14,1 %.

NSCLC, linia a doua de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de faza 3 al pemetrexed versus docetaxel la pacienții cu NSCLC (cancer pulmonar fără celule mici) local avansat sau metastazat, după chimioterapie anterioară, a evidențiat timpi de supraviețuire mediani de 8,3 luni la pacienții tratați cu pemetrexed (populația de tratat, n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (populația de tratat, n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a fost în favoarea pemetrexed față de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n=399, 9,3 față de 8,0 luni, RR ajustat = 0,78; ÎI 95%=0,61-1,00, p=0,047) și a fost în favoarea docetaxel pentru carcinoamele cu histologie scuamoasă (n=172, 6,2 față de 7,4 luni, RR ajustat = 1,56; ÎI 95%=1,08-2,26, p=0,018). Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subgrupurilor histologice.

Date clinice limitate dintr-un studiu clinic controlat, randomizat, de fază 3, sugerează că datele de eficacitate (supraviețuire generală, supraviețuire fără progresie) pentru pemetrexed sunt similare între pacienții tratați anterior cu docetaxel (n=41) și pacienții care nu au fost tratați anterior cu docetaxel (n=540).

Tabelul 6. Eficacitatea pemetrexed comparativ cu docetaxel la populația ITT de tratat cu NSCLC

	pemetrexed	Docetaxel
Timpul de supraviețuire (luni)	(n= 283)	(n= 288)
▪ Mediana (luni)	8,3	7,9
▪ ÎI 95% al mediane	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ RR	0,99	
▪ ÎI 95% al RR	(0,82 – 1,20)	
▪ Valoarea p de non-inferioritate (RR)	0,226	
Supraviețuirea fără progresie (luni)	(n= 283)	(n= 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ RR (ÎI 95%)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Timpul până la eșecul tratamentului (TET - luni)	(n= 283)	(n= 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RR (ÎI 95%)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Răspunsul (nr. calificați pt. evaluarea răspunsului)	(n= 264)	(n= 274)
▪ Rata de răspuns (%) (ÎI 95%)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Boală stabilă (%)	45,8	46,4

Prescurtări: ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; ITT = intenție de tratament (intention to treat); n = mărimea totală a populației.

NSCLC, prima linie de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 care a evaluat pemetrexed plus cisplatină față de gemcitabină plus cisplatină la pacienți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV), care nu au fost tratați anterior cu chimioterapice, a demonstrat că pemetrexed plus cisplatină (populația în intenție de tratament [ITT] n=862) a atins criteriul principal final de evaluare și a avut o eficacitate similară gemcitabinei plus cisplatină (ITT n=863) asupra supraviețuirii generale (risc relativ ajustat 0,94; ÎI 95% 0,84-1,05). Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacității primare s-a bazat pe populația ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilității criteriilor finale de evaluare a eficacității pentru populația care s-a calificat pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacității utilizând populația PQ sunt concordante cu analizele pentru populația ITT și susțin non-inferioritatea asocierii AC față de GC. Supraviețuirea fără progresie (SFP) și rata generală de răspuns au fost similare între brațele de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină plus cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; ÎI 95% 0,94-1,15) și rata generală de răspuns a

fost 30,6% (Î 95% 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (Î 95% 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parțial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienți au fost selectați aleatoriu pentru evaluare).

Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a demonstrat diferențe semnificative statistic asupra supraviețuirii în funcție de brațul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

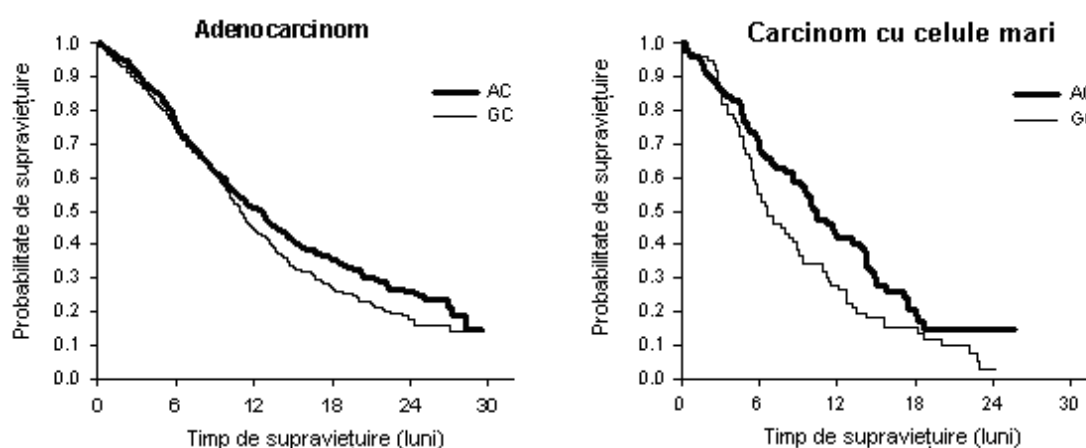
Tabelul 7. Eficacitatea pemetrexed + cisplatină comparativ cu gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – Populația ITT și subgrupurile histologice

Populația ITT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (ÎÎ 95%)				Risc relativ ajustat (RR) (ÎÎ 95%)	Superioritatea valorii p
	pemetrexed + cisplatină		Gemcitabină + cisplatină			
Populația ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinom (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
Celule mari (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
Altele (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
Celule scuamoase (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

Prescurtări: Î = interval de încredere; ITT = intenție de tratament; N = număr total de pacienți.

a Non-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 (p <.001).

Curba Kaplan Meier a supraviețuirii generale în funcție de tipul histologic



Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic al profilului de siguranță al pemetrexed plus cisplatină în cadrul diferitelor subgrupuri histologice.

Pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au necesitat mai puține transfuzii (16,4% față de 28,9%, p<0.001), transfuzii de masă eritocitară (16,1% față de 27,3%, p<.001) și transfuzii de masă trombocitară (1,8% față de 4,5%, p=0,002). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoietină/darbepoietină (10,4% față de 18,1%, p<.001), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, p=0,004) și preparate pe bază de fier (4,3% față 7,0%, p=0,021).

NSCLC, tratamentul de întreținere

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de faza 3 (JMEN), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (best supportive care, BSC) (n = 441) cu cea a placebo plus BSC (n = 222) la pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat (stadiu IIIB) sau metastazat (stadiul IV) a căror afecțiune nu a progresat după 4 cicluri de tratament cu dublete de primă linie conținând cisplatină sau carboplatină în asociere cu gemcitabină, paclitaxel sau docetaxel. Nu a fost inclus tratamentul de primă linie cu dublet conținând pemetrexed. Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Pacienții au utilizat tratamentul de întreținere până când s-a reînstatat progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost determinate după finalizarea tratamentului de primă linie (de inducție), de la momentul randomizării. Pacienții au utilizat tratament de întreținere cu pemetrexed pentru o perioadă mediană de 5 cicluri și li s-a administrat placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) au utilizat ≥ 6 cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4%) au utilizat ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

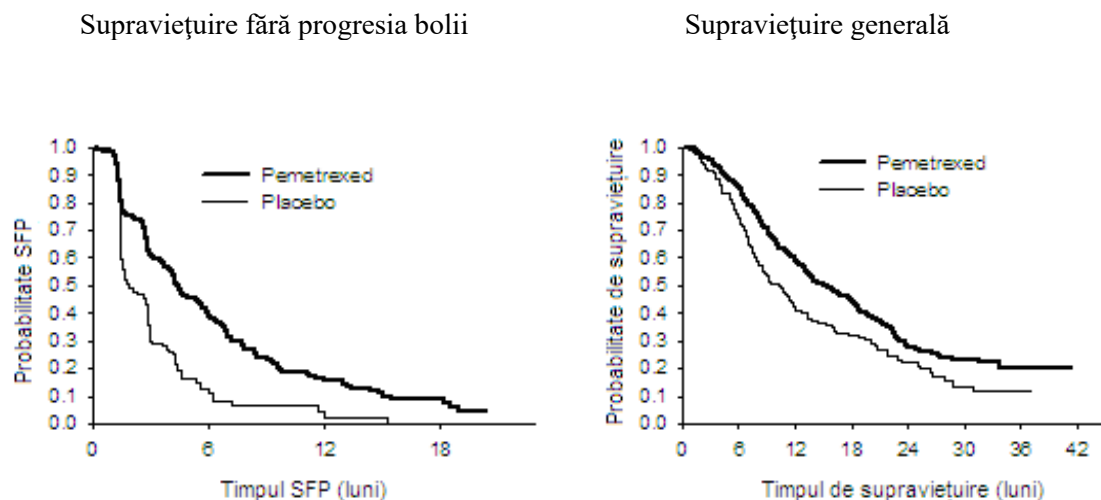
Studiul și-a atins obiectivul primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed față de cel la care s-a administrat placebo (n = 581, populație supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, ÎI 95%: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Evaluarea independentă a examinărilor computer-tomograf ale pacienților a confirmat datele obținute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a OS (overall survival, supraviețuire generală) pentru populația generală (n = 663) a fost de 13,4 luni pentru brațul de studiu cu pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,79 (ÎI 95%: 0,65-0,95, $p=0,01192$).

În concordanță cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 430, populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru brațul cu pemetrexed și de 1,8 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,47, ÎI 95%: 0,37-0,60, $p=0,00001$). Valoarea mediană a supraviețuirii generale (OS) la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 481) a fost de 15,5 luni pentru brațul cu pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,70, ÎI 95%: 0,56-0,88, $p=0,002$). Valoarea mediană a supraviețuirii generale (OS), incluzând faza de inducție, la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă a fost de 18,6 luni pentru brațul pe pemetrexed și de 13,6 luni pentru placebo (risc relativ = 0,71, ÎI 95%: 0,56-0,88, $p=0,002$).

Rezultatele pe SFP și OS la pacienții cu histologie celulară scuamoasă a sugerat că pemetrexed nu are nici un avantaj față de placebo.

Nu s-au observat diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subtipurilor histologice.

JMEN: Curba Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP) și a supraviețuirii generale pemetrexed față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:



PARAMOUNT

Studiul multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed plus cea mai bună asistență suportivă (n=359) cu placebo plus cea mai bună asistență suportivă (n=180) la pacienți cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastatic (Stadiu IV) de alt tip histologic decât cel predominant cu celule scuamoase care nu a progresat după 4 cicluri de tratament de prima linie reprezentat de asocierea: pemetrexed cu cisplatină. Din 939 de pacienți tratați cu pemetrexed în asociere cu inducție cu cisplatină, 539 de pacienți au fost repartizați randomizat să li se administreze tratamentul de întreținere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienții repartizați randomizat 44,9 % au avut un răspuns complet /parțial și 51,9 % au înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu pemetrexed și cisplatină. Pacienții repartizați randomizat la tratamentul de întreținere a fost necesar să fi avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Timpul median de la inițierea tratamentului cu pemetrexed în asociere cu inducție cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreținere a fost de 2,96 luni atât pe brațul pemetrexed cât și pe brațul tratat cu placebo. Pacienții repartizați randomizat au utilizat tratament de întreținere până la progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost măsurate de la momentul repartizării randomizate, adică după finalizarea tratamentului de primă linie (inducție). Pacienții cărora li s-au administrat, în medie, 4 cicluri de tratament de întreținere cu pemetrexed și 4 cicluri cu placebo. Un total de 169 pacienți (47,1 %) a finalizat ≥ 6 cicluri de întreținere cu pemetrexed reprezentând cel puțin 10 cicluri totale de pemetrexed.

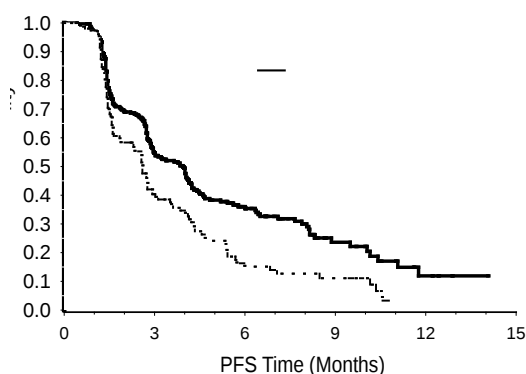
Studiul a îndeplinit obiectivul primar și a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP pe brațul cu pemetrexed față de brațul cu placebo (n= 472, populație revizuită independent ; respectiv mediana la 3,9 și 2,6 luni) (rata de risc= 0,64, 95% CI=0,51-0,81, p=0,0002). Analiza independentă a tomografiilor pacienților a confirmat rezultatele evaluării SFP făcută de investigatori. La pacienții repartizați randomizat, SFP medie evaluată de investigator, măsurată de la începerea tratamentului de prima linie constând în inducție cu pemetrexed plus cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru brațul cu pemetrexed și 5,6 luni pentru brațul cu placebo (rata de risc= 0,59% 95% CI=0,47-0,74).

Ulterior inducției prin asociere pemetrexed cu cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior față de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni versus 11,0 luni, rata de risc=0,78 , 95%CI=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul acestei analize preliminare a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienții din grupul tratat cu pemetrexed față de 21,7% în grupul la care s-a administrat placebo. Efectul relativ al tratamentului cu pemetrexed a fost coerent pe plan intern în subgrupuri (inclusive stadiul bolii, reacția la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate SG și SFP. Ratele de supraviețuire de 1 an și 2 ani pentru pacienții tratați cu pemetrexed au fost de 58% respectiv 32 % comparativ cu 45% și 21 %

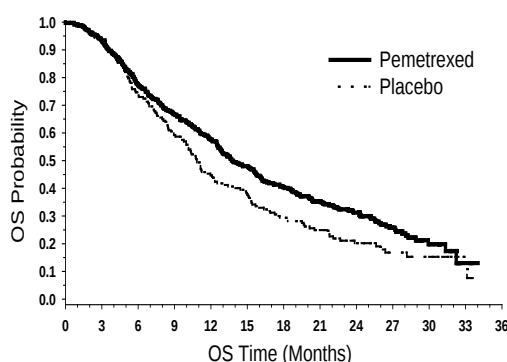
pentru pacienții la care s-a administrat placebo. De la începutul terapiei de inducție de primă linie cu pemetrexed și cisplatină, mediana SG a pacienților a fost 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed și 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc=0,78 , 95%CI=0,64-0,96). Procentul de pacienți la care s-a administrat tratament ulterior studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed și 71,7% pentru placebo.

PARAMOUNT: Analiza Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) la continuarea pemetrexed în menținere față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cu histologie predominant scuamoasă (măsurată de la randomizare).

Supraviețuire fără progresie



Supraviețuire generală



Profilurile de siguranță în tratamentul de întreținere cu pemetrexed din cele două studii JMEN și PARAMOUNT au fost similare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea în monoterapie au fost evaluate la 426 pacienți cu neoplazii cu diferite tumori solide, în doze de la 0,2 la 838 mg/m², perfuzate în decurs de 10 minute. Pemetrexed a avut un volum de distribuție la starea de echilibru de 9 l/m². Studiile *in vitro* arată că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 81%. Legarea nu a fost afectată considerabil în cazul insuficienței renale de diferite grade. Pemetrexed suferă o metabolizare hepatică limitată. Pemetrexed se elimină în principal prin urină, 70 % - 90 % din doza administrată regăsindu-se fără modificări în urină în primele 24 ore după administrare. Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed este secretat activ pe calea OAT3 („organic anion transporter 3” - transportorul organic anionic 3). Clearance-ul sistemic total al pemetrexed este 91,8 ml/min, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este 3,5 ore la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei 90 ml/min). Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influențate de administrarea concomitentă de cisplatină. Suplimentarea orală cu acid folic și intramusculară cu vitamina B₁₂ nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea pemetrexed la femele gestante de șoarece a determinat viabilitate fetală scăzută, greutate fetală scăzută, osificare incompletă a unor structuri scheletice și despicături ale palatului dur.

Administrarea pemetrexed la șoareci masculi a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere caracterizată prin rată redusă a fertilității și atrofie testiculară. Într-un studiu de administrare timp de

9 luni în bolus intravenos efectuat la câini din rasa beagle, s-au observat modificări testiculare (degenerare/necroză a epiteliului seminifer). Aceasta sugerează că pemetrexed poate să afecteze fertilitatea masculină. Fertilitatea feminină nu a fost investigată.

Pemetrexed nu a demonstrat proprietăți mutagene nici la testul *in vitro* al aberațiilor cromozomiale în celulele ovariene de hamster chinezesc și nici la testul Ames. Testul micronucleilor *in vivo* la șoarece a demonstrat că pemetrexed este clastogen.

Nu s-au efectuat studii care să evalueze potențialul carcinogen al pemetrexed.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trometamol (pentru ajustarea pH-ului)
Acid citric
Metionină
Apă pentru injecții

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu diluanți ce conțin calciu, inclusiv soluție Ringer lactat și soluție Ringer. În absența unor altor studii privind compatibilitatea, acest produs medicamentos nu trebuie să fie amestecat cu alte produse medicamentoase.

Armisarte conține excipientul trometamol. Trometamolul este incompatibil cu cisplatina, determinând degradarea ei.

Liniile de perfuzare intravenoase trebuie spălate înainte de administrarea Armisarte.

6.3 Perioada de valabilitate

Fiola nedeschisă

18 luni.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului

Flacon de 4 ml (100 mg/4 ml)

Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare a fost demonstrată timp de 7 zile la temperaturi de 2°C-8°C.

Flacoane de 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) și 40 ml (1000 mg/40 ml)

Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare a fost demonstrată timp de 14 zile la temperaturi de 2°C-8°C.

Dopul din cauciuc al unui flacon poate fi perforat și conținutul poate fi extras de maximum două ori.

Soluția diluată

Stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile de pemetrexed gata de utilizare, au fost demonstrate în cazul diluării cu glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9% pentru 24 ore la temperatura camerei și pentru 7 zile în condiții corespunzătoare păstrării la frigider. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie în mod normal mai mari de 24 ore la 2°C-8°C,

cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluarea a utilizat/a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se păstra la congelator.

Păstrați flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă transparentă (de tip I) cu dop din cauciuc de tip I (bromobutil) și un capac de aluminiu cu disc de polipropilenă. Este posibil ca flacoanele să fie învelite sau nu într-o folie protectoare.

Mărimi de ambalaje

1 flacon de 4 ml (100 mg/4 ml)

1 flacon de 20 ml (500 mg/20 ml)

1 flacon de 34 ml (850 mg/34 ml)

1 flacon de 40 ml (1000 mg/40 ml)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. Utilizați o tehnică aseptică în timpul diluării pemetrexed în vederea administrării prin perfuzie intravenoasă.
2. Calculați doza și numărul de flacoane de Armisarte necesare.
3. Armisarte-ul trebuie să fie diluat numai cu soluție de glucoză 5% sau soluție de clorură de sodiu 0,9%, fără conservanți. Volumul corespunzător de pemetrexed concentrat trebuie să fie diluat până la 100 ml cu soluție de glucoză 5% sau soluție de clorură de sodiu 0,9% și administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 10 minute.
4. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate conform instrucțiunilor de mai sus sunt compatibile cu trusele de administrare cu linii și punji de perfuzie din clorură de polivinil și poliolefină.
5. Produsele medicamentoase parenterale trebuie să fie examinate vizual pentru detectarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare. Dacă sunt observate particule, nu administrați medicamentul.
6. Dopul din cauciuc al unui flacon poate fi perforat și conținutul poate fi extras de maximum două ori. Orice medicament neutilizat rămas în flacon, care a depășit perioada de valabilitate în condiții de utilizare sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții privind prepararea și administrarea

Similar altor agenți anti-cancer potențial toxici, trebuie să se acționeze cu grijă atunci când se manipulează și se prepară soluții perfuzabile de pemetrexed. Este recomandată utilizarea de mănuși. Dacă o soluție de pemetrexed intră în contact cu pielea, spălați pielea imediat și temeinic cu apă și săpun. Dacă soluțiile de pemetrexed intră în contact cu membranele mucoase, clătiți cu apă din abundență. Pemetrexed nu este vezicant. Nu există un antidot specific pentru extravazarea pemetrexed. Au fost raportate câteva cazuri de extravazare de pemetrexed, care nu au fost evaluate ca fiind grave de către

investigator. Extravazarea trebuie să fie gestionată prin practica locală standard, ca și în cazul altor produse nevezicante.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 ianuarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 august 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Republica Croația

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milano)
Italia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 București
România

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Nu este cazul.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Armisarte 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține pemetrexed 25 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Fiecare flacon de 4 ml conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Fiecare flacon de 20 ml conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Fiecare flacon de 34 ml conține pemetrexed 850 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Fiecare flacon de 40 ml conține pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: trometamol, acid citric, metionină și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon x 4 ml

1 flacon x 20 ml

1 flacon x 34 ml

1 flacon x 40 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare.

A se dilua numai în soluție de glucoză 5% sau în soluție de clorură de sodiu 0,9%.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider.

A nu se păstra la congelator.

Păstrați flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1063/001 *flacon de 4 ml*

EU/1/15/1063/002 *flacon de 20 ml*

EU/1/15/1063/004 *flacon de 34 ml*

EU/1/15/1063/003 *flacon de 40 ml*

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Armisarte 25 mg/ml concentrat steril
pemetrexed
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Armisarte 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Armisarte 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pemetrexed

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Armisarte și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Armisarte
3. Cum să utilizați Armisarte
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Armisarte
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Armisarte și pentru ce se utilizează

Armisarte este un medicament utilizat în tratamentul cancerului. El conține substanța activă pemetrexed. Pemetrexed aparține unui grup de medicamente cunoscut sub denumirea de analogi ai acidului folic și blochează procesele care sunt esențiale pentru ca celulele să se dividă.

Armisarte este administrat în asociere cu cisplatină, alt medicament anticanceros, ca tratament pentru mezoteliomul pleural malign, o formă de cancer care afectează învelișul plămânului, la pacienții la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Armisarte este utilizat ca tratament de primă intenție în asociere cu cisplatină, la pacienții cu cancer pulmonar în stadiu avansat.

Armisarte poate fi prescris dacă aveți cancer pulmonar într-un stadiu avansat, dacă boala dumneavoastră a răspuns la tratament sau aceasta rămâne în mare parte neschimbată după chimioterapia inițială.

Armisarte este, de asemenea, utilizat ca tratament pentru pacienții cu cancer pulmonar în stadiu avansat a căror boală a progresat, după ce s-a utilizat inițial alt tip de chimioterapie.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Armisarte

Nu utilizați Armisarte

- dacă sunteți alergic la pemetrexed sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă alăptați; trebuie să întrerupeți alăptarea pe durata tratamentului cu Armisarte.
- dacă vi s-a administrat recent sau vi se va administra în curând un vaccin împotriva febrei galbene.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Armisarte, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă aveți sau ați avut vreodată probleme cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul spitalului, pentru că s-ar putea să nu vi se poată administra Armisarte.

Înainte fiecărei perfuzii vi se vor recolta probe de sânge pentru a se evalua dacă funcția rinichilor și ficatului este satisfăcătoare și pentru a verifica dacă aveți suficiente celule sanguine pentru a vi se administra Armisarte. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau amânarea tratamentului în funcție de starea dumneavoastră generală și în cazul în care numărul de celule din sânge este prea scăzut. Dacă vi se administrează și cisplatină, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți hidratat(ă) corespunzător și dacă primiți tratament corespunzător înainte și după cisplatină, pentru prevenirea vărsăturilor.

Dacă ați făcut sau faceți radioterapie, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, deoarece cu Armisarte poate apare o reacție postiradiere timpurie sau întârziată.

Dacă ați fost vaccinat(ă) recent, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, deoarece asocierea vaccinului cu Armisarte poate avea efecte dăunătoare.

Dacă aveți o boală de inimă sau ați avut în trecut o de boală de inimă, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă aveți o acumulare de lichid în jurul plămânilor, medicul dumneavoastră poate să decidă îndepărtarea acestuia înainte de a vă administra Armisarte.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece nu există experiență cu utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Armisarte împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați orice medicament pentru dureri sau inflamații (umflături), cum ar fi medicamentele denumite „antiinflamatoare nesteroidiene” (AINS), inclusiv medicamentele eliberate fără prescripție medicală (cum ar fi ibuprofenul). Există mai multe tipuri de AINS cu durată de acțiune diferite. În funcție de data planificată a perfuziei dumneavoastră cu Armisarte și/sau în funcție de starea funcției dumneavoastră renale, este necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande medicamentele pe care puteți să le luați și când puteți să le luați. Dacă nu sunteți sigur(ă), întrebați-vă medicul sau farmacistul dacă vreunul din medicamentele dumneavoastră este un AINS.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente numite inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol și rabeprazol) utilizate pentru tratamentul arsurilor la stomac și regurgitării acide.

Asemenea altor medicamente pentru chimioterapie, utilizarea Armisarte nu este recomandată împreună cu vaccinuri vii atenuate. Se recomandă vaccinuri inactivate acolo unde este posibil.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, **spuneți medicului dumneavoastră**. În cursul sarcinii, utilizarea Armisarte trebuie evitată. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării Armisarte în cursul sarcinii. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în cursul tratamentului cu Armisarte și în următoarele 6 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă în cursul tratamentului cu Armisarte.

Fertilitatea

Bărbații sunt sfătuiți ca pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Armisarte să nu procreze și de aceea trebuie utilizate metode contraceptive eficace pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Armisarte. Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă doriți să procreați pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului. Armisarte vă poate afecta abilitatea de procreare. Solicitați consiliere medicului dumneavoastră cu privire la modalitățile de conservare a spermei înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Armisarte poate produce senzație de oboseală. Fiți atent(ă) atunci când conduceți un vehicul sau când folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați Armisarte

Armisarte 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă vă va fi întotdeauna administrat de către un cadru medical. Doza de Armisarte este de 500 miligrame pentru fiecare metru pătrat din suprafața dumneavoastră corporală. Vi se va măsura înălțimea și greutatea pentru a vi se calcula suprafața corporală. Medicul dumneavoastră va utiliza această suprafață corporală pentru a stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Este posibil ca această doză să fie ajustată sau ca tratamentul să fie întârziat în funcție de valorile hemoleucogramei dvs. și de starea dumneavoastră generală. Un farmacist din spital, o asistentă medicală sau un medic va fi amestecat Armisarte concentrat cu soluție de glucoză 5% pentru injecție sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% înainte de a vă fi administrat.

Armisarte se administrează întotdeauna în perfuzie intravenoasă. Perfuzia va dura aproximativ 10 minute.

Dacă se utilizează Armisarte în asociere cu cisplatină:

Medicul sau farmacistul spitalului vor calcula doza de care aveți nevoie, pe baza înălțimii și greutatei dumneavoastră. Cisplatina se administrează tot în perfuzie intravenoasă, la aproximativ 30 minute după terminarea perfuziei cu Armisarte. Perfuzia de cisplatină va dura aproximativ 2 ore.

Perfuzia se face în mod obișnuit o dată la fiecare 3 săptămâni.

Medicamente suplimentare:

Corticosteroizi: medicul vă va prescrie comprimate de corticosteroizi (echivalentul a 4 miligrame de dexametazonă de două ori pe zi) pe care este necesar să le luați în ziua dinainte, în ziua administrării Armisarte și o zi după aceea. Acest medicament vă este prescris pentru a scădea frecvența și severitatea reacțiilor cutanate pe care le puteți avea în cursul tratamentului împotriva cancerului.

Suplimentarea cu vitamine: medicul dumneavoastră vă va prescrie acid folic oral (o vitamină) sau multivitamine care conțin acid folic (350 până la 1000 micrograme) pe care trebuie să le luați o dată pe zi pe tot parcursul tratamentului cu Armisarte. Trebuie să luați cel puțin 5 doze în cursul celor 7 zile dinaintea primei doze de Armisarte. Trebuie să continuați să luați acid folic timp de 21 zile după ultima doză de Armisarte. De asemenea, vă va fi administrată și o injecție cu vitamină B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna dinaintea administrării Armisarte și apoi la aproximativ câte 9 săptămâni (corespunzând la aproximativ 3 serii de tratament cu Armisarte). Vitamina B₁₂ și acidul folic vi se administrează pentru a reduce eventualele efecte toxice ale tratamentului împotriva cancerului.

Starea dumneavoastră va fi monitorizată îndeaproape în timpul tratamentului. Aceasta implică, de regulă, analize de sânge, inclusiv verificări ale funcțiilor ficatului și rinichiului dumneavoastră. Doza dumneavoastră poate fi schimbată sau tratamentul poate fi întârziat în funcție de rezultatele acestor analize.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare din fenomenele următoare:

- Febră sau infecție (respectiv, frecvent sau foarte frecvent): dacă faceți temperatură de 38°C sau mai mare, transpirați sau prezentați orice alte semne de infecție (deoarece ați putea să aveți mai puține celule albe în sânge decât este normal, ceea ce este foarte frecvent). Infecția (sepsisul) poate fi severă și poate duce la deces.
- Dacă începeți să simțiți dureri toracice (frecvent) sau să aveți bătăi rapide ale inimii (mai puțin frecvent).
- Dacă aveți dureri, roșeață, umflături sau afte în gură (foarte frecvent).
- Reacție alergică: dacă vă apar erupții trecătoare pe piele (foarte frecvent)/senzații de arsură sau de înțepături (frecvent) sau febră (frecvent). Rareori, reacțiile de la nivelul pielii pot fi severe și pot duce la deces. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă la nivelul pielii aveți o erupție severă, mâncărimi sau dacă apar vezicule (sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică).
- Dacă aveți senzație de oboseală sau slăbiciune, dacă vi se îngreunează rapid respirația, sunteți palid(ă) (deoarece ați putea să aveți mai puțină hemoglobină decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
- Dacă aveți sângerări din gingii, nas sau gură sau în caz de orice alte sângerări care nu se opresc, urină roșie sau roz, vânătăi neașteptate (deoarece ați putea să aveți mai puține plachete sanguine decât este normal, ceea ce este frecvent).
- Dacă aveți brusc senzație de lipsă de aer, durere intensă în piept sau tuse cu sânge (mai puțin frecvent) (poate indica un cheag în vasele de sânge ale plămânilor)

Alte reacții adverse ale Armisarte pot fi:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)

- Infecții
- Faringită (durere în gât)
- Număr scăzut de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)
- Număr scăzut de celule albe în sânge
- Valori mici ale hemoglobinei
- Durere, roșeață, umflături sau afte în gură
- Pierderea poftei de mâncare
- Vărsături
- Diaree
- Greață
- Erupții trecătoare pe piele
- Exfolierea pielii
- Modificări ale testelor de sânge care arată scăderea funcției rinichilor
- Oboseală (slăbiciune)

Frecvente (poate afecta până la 1 din 10 pacienți)

- Infecții ale sângelui
- Febră însoțită de scăderea numărului de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)
- Număr scăzut de plachete sangvine
- Reacție alergică
- Deshidratare
- Modificări ale gustului

- Deteriorarea nervilor motorii care pot determina slăbiciune musculară și atrofie (subțiere) primară la nivelul brațelor și picioarelor)
- Deteriorarea nervilor senzoriali care pot cauza pierderea sensibilității, durere arzătoare și mers nesigur
- Amețeli
- Inflamarea sau umflarea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului)
- Uscăciune la nivelul ochilor
- Lăcrimarea ochilor
- Uscăciunea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului) și a corneei (stratul limpede din fața irisului și pupilă)
- Umflarea pleoapelor
- Boală a ochilor cu uscăciune, lăcrimare, iritare și/sau durere
- Insuficiență cardiacă (afecțiune care afectează puterea de pompare a mușchilor inimii)
- Ritmul neregulat de bătaie al inimii
- Indigestie
- Constipație
- Dureri abdominale
- Ficat: creșteri ale substanțelor chimice din sânge produse de ficat
- Creșterea pigmentării la nivelul pielii
- Mâncărimi la nivelul pielii
- Erupție trecătoare pe corp, unde fiecare leziune poate semăna cu o țintă
- Căderea părului
- Urticarie
- Insuficiență renală
- Reducerea funcționării rinichilor
- Febră
- Durere
- Edeme (lichid în exces în țesuturi, determinând apariția umflăturilor)
- Durere în piept
- Inflamația și ulcerarea mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

Mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 pacienți)

- Scăderea numărului de globule roșii, globule albe și plachete sanguine
- Accident vascular cerebral
- Un tip de accident vascular cerebral atunci când o arteră la creier este blocată
- Sângerare în interiorul craniului
- Angină pectorală (durere toracică cauzată de reducerea fluxului sanguin către inimă)
- Infarct miocardic
- Îngustarea sau blocarea arterelor coronare
- Ritm crescut al bătăilor cardiace
- Distribuția deficitară a sângelui la membre
- Blocarea unei artere pulmonare
- Inflamarea și cicatrizarea mucoasei plămânilor cu probleme de respirație
- Sângerare rectală
- Sângerare în tractul gastro-intestinal
- Intestin rupt
- Inflamația mucoasei esofagului
- Inflamația mucoasei intestinului gros, care poate fi însoțită de sângerări intestinale sau rectale (observate numai în asociere cu cisplatină)
- Inflamație, edem, mâncărime și eroziunea mucoasei esofagului ca urmare a radioterapiei
- Inflamație pulmonară ca urmare a radioterapiei

Rare (poate afecta până la 1 din 1000 pacienți)

- Distrugerea globulelor roșii
- Șoc anafilactic (reacție alergică severă)

- Hepatită (inflamația ficatului)
- Roșeața pielii
- Erupecie trecătoare pe piele care apare la nivelul zonelor de piele care au fost expuse anterior radioterapiei

Foarte rare (poate afecta până la 1 din 10000 pacienți)

- Infecții la nivelul pielii și țesuturilor moi
- Sindrom Stevens-Johnson (un tip de reacție severă a pielii și mucoaselor care poate pune viața în pericol)
- Necroliza epidermică toxică (un tip de reacție severă la nivelul pielii care poate pune viața în pericol)
- Boală autoimună care are ca rezultat apariția de erupții trecătoare pe piele și vezicule pe picioare, brațe și abdomen
- Inflamația pielii caracterizată prin prezența unor bule care sunt umplute cu lichid
- Subțierea pielii, blistere și eroziuni și cicatrizarea pielii
- Roșeață, durere și umflare în principal a membrelor inferioare
- Inflamația pielii și a stratului de grăsime de sub piele (pseudocelulită)
- Inflamația pielii (dermatită)
- Pielea devine inflamată, cu prurit, roșie, crăpată și aspră
- Pete pe piele, cu prurit intens

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- Formă de diabet atribuită în principal bolii de rinichi
- Tulburare a rinichilor care presupune moartea celulelor tubulare care alcătuiesc tubulii renali

S-ar putea să aveți oricare dintre aceste simptome și/sau stări. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră imediat ce observați oricare dintre aceste reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Armisarte

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutia de carton după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Fiola nedeschisă

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se păstra la congelator.

Păstrați flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere a flaconului

Flacon de 4 ml (100 mg/4 ml)

Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare a fost demonstrată timp de 7 zile la temperaturi de 2°C-8°C.

Flacoane de 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) și 40 ml (1000 mg/40 ml)

Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare a fost demonstrată timp de 14 zile la temperaturi de 2°C-8°C.

Soluția perfuzabilă

Stabilitatea fizică și chimică a soluției soluției perfuzabile de pemetrexed pregătită pentru utilizare, au fost demonstrate pentru 24 ore la temperatura camerei și pentru 7 zile în condiții corespunzătoare păstrării la frigider.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie în mod normal mai mari de 24 ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluarea a utilizat/a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

Armisarte nu trebuie utilizat dacă există orice semne de particule.

Orice concentrat neutilizat rămas în flacon, care depășește perioada de valabilitate în condiții de utilizare trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Armisarte

Substanța activă este pemetrexed. Fiecare ml de concentrat conține pemetrexed 25 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Fiecare flacon de 4 ml de concentrat conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed diacid)

Fiecare flacon de 20 ml de concentrat conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed diacid)

Fiecare flacon de 34 ml de concentrat conține pemetrexed 850 mg (sub formă de pemetrexed diacid)

Fiecare flacon de 40 ml de concentrat conține pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed diacid)

Celelalte componente sunt: trometamol (pentru ajustarea pH-ului), acid citric, metionină și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Armisarte și conținutul ambalajului

Armisarte concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție transparentă, incoloră până la ușor gălbuie sau galben-verzuie.

Armisarte este furnizat într-un flacon de sticlă transparentă cu dop din cauciuc și un capac de aluminiu cu disc de polipropilenă. Este posibil ca flacoanele să fie învelite sau nu într-o folie de protecție.

Fiecare cutie de Armisarte conține un flacon.

Mărimi de ambalaj

1 flacon x 4 ml (100 mg/4 ml)

1 flacon x 20 ml (500 mg/20 ml)

1 flacon x 34 ml (850 mg/34 ml)

1 flacon x 40 ml (1000 mg/40 ml)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður
Íslanda

Fabricanți

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Republica Croația

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milano)
Italia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
B-dul Ion Mihalache, nr. 11
011171 București
România

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind utilizarea, manipularea și eliminarea

1. Utilizați tehnica aseptică în timpul diluării pemetrexed în vederea administrării prin perfuzie intravenoasă.
2. Calculați doza și numărul de fiole de Armisarte necesare.
3. Armisarte trebuie să fie diluat numai cu soluție de glucoză de 5% sau soluție de clorură de sodiu 0,9%, fără conservanți. Volumul corespunzător de pemetrexed concentrat trebuie să fie diluat până la 100 ml cu soluție de glucoză 5% sau soluție de clorură de sodiu 0,9% și administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 10 minute.
4. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate conform instrucțiunilor de mai sus sunt compatibile cu trusele de administrare cu linii și pungi de perfuzie din clorură de polivinil și poliolefină. Pemetrexed este incompatibil cu diluanți ce conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția Ringer.

Armisarte conține excipientul trometamol. Trometamolul este incompatibil cu cisplatina, determinând degradarea ei. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Liniile de perfuzare intravenoase trebuie spălate înainte de administrarea Armisarte.

5. Medicamentele administrate parenteral trebuie să fie examinate vizual pentru detectarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare. Dacă sunt observate particule, nu administrați medicamentul.
6. Dopul din cauciuc al unui flacon poate fi perforat și conținutul poate fi extras de maximum două ori. Orice medicament neutilizat rămas în flacon, care a depășit perioada de valabilitate în condiții de utilizare sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții privind prepararea și administrarea

Similar altor medicamente potențial toxice împotriva cancerului, trebuie să se acționeze cu grijă atunci când se manipulează și se prepară soluții perfuzabile de pemetrexed. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă soluția de pemetrexed intră în contact cu pielea, spălați zona afectată imediat și temeinic cu apă și săpun. Dacă soluția de pemetrexed intră în contact cu mucoasele, clătiți cu apă din abundență. Pemetrexed nu produce flictene. Nu există un antidot specific pentru extravazarea de pemetrexed. Au fost raportate câteva cazuri de extravazare de pemetrexed, care nu au fost evaluate ca fiind grave de către investigator. Extravazarea trebuie să fie gestionată prin practica locală standard, similar altor medicamente care nu produc flictene.

Soluția diluată

Stabilitatea fizică și chimică a soluției soluției perfuzabile de pemetrexed gata de utilizare, au fost demonstrate pentru 24 ore la temperatura camerei și pentru 7 zile în condiții corespunzătoare păstrării la frigider. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie în mod normal mai mari de 24 ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare PRAC privind PSUR(urile) pentru pemetrexed, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind farmacocinetica pemetrexed și având în vedere că studiile *in vitro* au indicat că pemetrexed este secretat în mod activ de transportorul anionic organic 3 (OAT3) și valorile IC50 pentru inhibitorii pompei de protoni, PRAC consideră că o interacțiune medicamentoasă între inhibitorii pompei de protoni și pemetrexed este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicamentele care conțin pemetrexed ar trebui modificate în consecință.

După revizuirea recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale ale PRAC și cu motivele recomandării.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru pemetrexed, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin pemetrexed este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață.