

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

După reconstituire (vezi pct. 6.6.), fiecare flacon conține pemetrexed 25 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere sau masă compactă liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign

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

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

Pemetrexed Fresenius Kabi în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al pacienților cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, 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).

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

4.2 Doze și mod de administrare

Pemetrexed Fresenius Kabi trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Doze

Pemetrexed Fresenius Kabi în asociere cu cisplatină

Doza recomandată de Pemetrexed Fresenius Kabi este 500 mg/m² de suprafață corporală (SC), administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m², SC, 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 (vez pct. 6.2 și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină, pentru recomandări specifice de dozaj).

Pemetrexed Fresenius Kabi în monoterapie

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

Premedicație

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

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimente de vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să li se administreze zilnic, pe cale orală, acid folic sau 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 cu vitamina B₁₂ se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemoleucogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărul de trombocite. Înaintea fiecărei cure de chimioterapie, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele: 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 valorilor normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat-aminotransferaza (AST sau TGO) și alanin-aminotransferaza (ALT sau TGP) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină, AST și ALT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există metastaze la nivel hepatic.

Ajustări ale dozei

Ajustările dozei la începutul unui nou ciclu trebuie să se bazeze pe valorile minime ale numărului de celule sanguine sau pe maximul toxicității non-hematologice din ciclul precedent al terapiei.

Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp pentru recuperare. După recuperare, reluarea tratamentului trebuie efectuată cu doze ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru Pemetrexed Fresenius Kabi utilizat 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

Valoarea minimă a NAN < 500 /mm ³ și numărul minim de trombocite ≥ 50000 /mm ³	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Numărul minim de trombocite < 50000 /mm ³ indiferent de valoarea minimă a NAN	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Numărul minim de trombocite < 50000 /mm ³ însoțit de sângerare ^a , indiferent de valoarea minimă a NAN	50 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)

^a Acest criteriu semnifică o sângerare de grad CTC ≥ 2 , conform Criteriilor de Toxicitate Comună ale Institutului Național pentru Cancer (CTC v2.0, NCI 1998).

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Criterii de Toxicitate Comună ale Institutului Național pentru Cancer (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Excluzând neurotoxicitatea

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

Tabelul 3 – Tabel de modificare a 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 Criterii de Toxicitate Comună ale Institutului Național pentru Cancer (CTC v2.0; NCI 1998)

Tratamentul cu Pemetrexed Fresenius Kabi trebuie întrerupt după 2 scăderi succesive ale dozelor dacă un pacient prezintă orice tip de toxicitate hematologică sau non-hematologică 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 comparativ 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

Pemetrexed Fresenius Kabi nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și neoplasm pulmonar 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 Tc99m-DPTA)

Pemetrexed se elimină în principal nemetabolizat, 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 AST (TGO), ALT (TGP) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cum ar fi bilirubină $> 1,5$ ori limita superioară a valorilor normale și/sau transaminaze $> 3,0$ ori limita superioară a valorilor normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau $> 5,0$ ori limita superioară a valorilor normale (în cazul

prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare

Pemetrexed Fresenius Kabi este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi și pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea Pemetrexed Fresenius Kabi înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate să suprimă 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 administrat tratament anterior cu 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 își 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 pretratați cu un glucocorticoid s-au raportat reacții cutanate. Tratamentul anterior cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să reducă 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 antiinflamatorii 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 administrarea 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 reacții 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 colecțiilor lichidiene în spațiul al treilea, cum sunt revărsatele pleurale sau ascita, asupra pemetrexed nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienți cu tumori solide și colecții de lichide 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 de lichide. Astfel, drenarea colecțiilor de lichide din spațiul al treilea trebuie luată în considerare înainte de administrarea pemetrexed, 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 cardiovasculare 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 cardiovascular preexistenți (vezi pct. 4.8).

Imunodeprimarea este frecventă la pacienții cu neoplazii. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă a vaccinurilor cu virusuri 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. Din cauza 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 metode contraceptive eficiente 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 făcut radioterapie înainte de, 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 post-iradiere.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pemetrexed se elimină în principal nemetabolizat pe cale renală, prin secreție tubulară și în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente 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)) poate determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Asocierea acestor medicamente cu pemetrexed trebuie făcută cu prudență.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofen > 1600 mg/zi) și acid 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 asociere cu pemetrexed.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul 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, cum ar fi 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 inhibarea semnificativă clinic de către pemetrexed a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxicelor

Din cauza 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 anticoagulante orale.

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

Utilizare concomitentă nerecomandată: Vaccinuri cu virusuri 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 afecțiunea lor subdiacentă. 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 bărbați și femei

Pemetrexed poate avea efecte genotoxice. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de 6 luni după terminarea acestuia. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive eficiente 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, la fel ca alți 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 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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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 vehicule 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 gastro-intestinală, 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.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul numărul 4 prezintă reacțiile adverse indiferent de relația de cauzalitate asociată cu administrarea pemetrexed fie în monoterapie sau în asociere cu cisplatina 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.

Clasificarea frecvenței 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 ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

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 optimă) 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 hemoglobinei	Neutropenie febrilă Scăderea numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		

Tulburări ale sistemului imun		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 supraventriculară			
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 gastro-intestinală Perforație intestinală Esofagită Colită ^e			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor alaninamino-transferazei		Hepatită		

		Creștere a valorilor aspartat-aminotransferazei				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eriterm polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulită Dermatită Eczemă Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei serice ^e	Insuficiență renală Scădere a ratei de filtrare glomerulară				Diabet insipid nefrogen Necroză tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Febră Durere Edem Dureri toracice Inflamație a mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gamaglutamiltransferazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonie 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 raportate ale supradozajului includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzitivă 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 gestionarea supradozajului cu pemetrexed trebuie luată în considerare utilizarea folinatului de calciu/acidului folinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, 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 medicamentului în celulele maligne.

Eficacitatea clinică

Mezoteliom

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu - orb, de fază 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 a 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 vs. cisplatină în mezoteliomul pleural malign

	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 (SG) (luni) (ÎÎ 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 ^a	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (ÎÎ 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 ^a	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (ÎÎ 95%)	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 ^a	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns ^b (ÎÎ 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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Abreviere: ÎÎ= interval de încredere

^a valoarea p se referă la comparația dintre brațele de tratament.

^b 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 brațul de tratament 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 studiat în monoterapie la 64 de 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 (neoplasm pulmonar altul decât cel cu 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 cu intenție de tratament, n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (populația cu intenție de tratament, n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale (SG) 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; ÎÎ 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; ÎÎ 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 (SG, supraviețuire fără progresie (SFP)) 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 vs. docetaxel la populația cu intenție de tratament, 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)	
Respunsul (număr calificați pentru 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

Abrevieri: 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 SG (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 PC față de GC.

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% (ÎI 95% 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (ÎI 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 SG a demonstrat diferențe semnificative statistic asupra supraviețuirii în funcție de brațul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

Tabelul 7. Eficacitatea pemetrexed + cisplatină vs. gemcitabină + cisplatină în tratamentul de

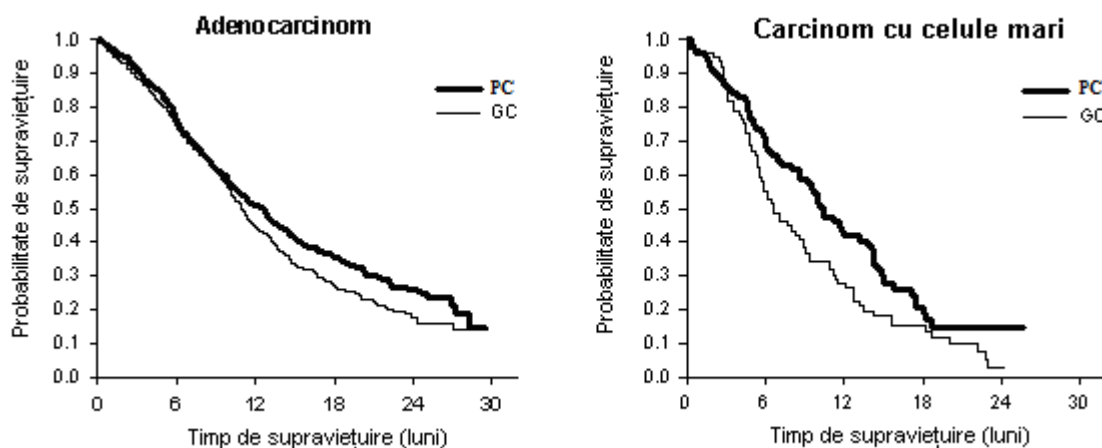
primă linie al NSCLC – Populația ITT și subgrupurile histologice

Populația ITT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (Î 95%)				Risc relativ ajustat (RR) (Î 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	0,94 ^a (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

Abrevieri: 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 ($p < 0.001$).

Curba Kaplan Meier a supraviețuirii generale în funcție de tipul histologic



Abrevieri: PC=pemetrexed+cisplatină; GC=gemcitabină+cisplatină

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%, $p < 0,001$) și transfuzii de masă trombocitară (1,8% față de 4,5%, $p = 0,002$). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoetină/darbepoetină (10,4% față de 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, $p = 0,004$) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 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 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 reinstalat 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 cu placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) a utilizat ≥ 6 cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4%) a utilizat ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

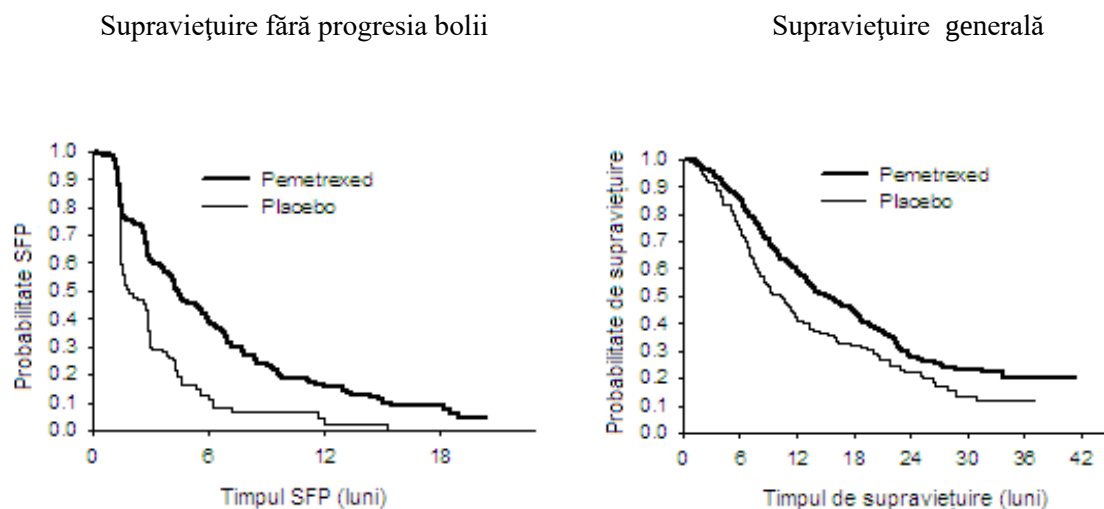
Studiul și-a atins obiectivul primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed față de cel la care s-a administrat placebo ($n = 581$, populație supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, ÎI 95%: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Evaluarea independentă a examinărilor prin tomografie computerizată ale pacienților a confirmat datele obținute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a SG (supraviețuire generală) pentru populația generală ($n = 663$) a fost de 13,4 luni pentru brațul de studiu cu pemetrexed și de 10,6 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 (SG) 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 (SG), 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 SG la pacienții cu histologie celulară scuamoasă au sugerat că pemetrexed nu are niciun 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 (SG) pemetrexed față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:



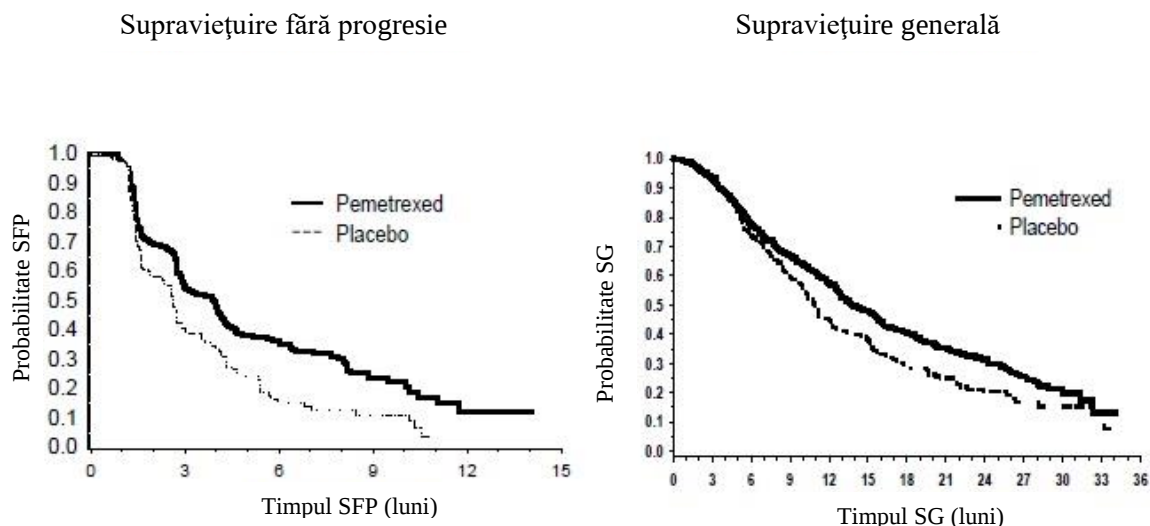
Un studiu multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de

susținere (n=359) cu placebo plus cel mai bun tratament de susținere (n=180) la pacienți cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastazat (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 cei 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 în asociere cu inducție cu 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 la care s-a administrat 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). Pacienților 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 în 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, ÎI 95% =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% ÎI 95% = 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 , ÎI 95%=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul acestei analize finale a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienții din grupul tratat cu pemetrexed erau în viață, 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 (inclusiv stadiul bolii, răspunsul la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate ale 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 tratamentului 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 , ÎI 95% =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)



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

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține pemetrexed a toate subgrupele de copii și adolescenți în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea ca monoterapie au fost evaluate la 426 de pacienți cu neoplazii cu diferite tumori solide, în doze de la 0,2 la 838 mg/m² perfuzate în decurs de 10 minute.

Distribuție

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.

Metabolizare

Pemetrexed suferă o metabolizare hepatică limitată.

Eliminare

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” - transportor organic anionic). 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 interindividuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %.

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.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea de pemetrexed la femele gestante de șoarece a determinat viabilitate fetală scăzută, greutate fetală scăzută, osificare incompletă a unor structuri scheletale și despicătură de palat dur.

Administrarea de 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

Manitol (E 421)

Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)

Trometamol (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenții care conțin calciu, incluzând soluția Ringer lactat și soluția Ringer. În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Pemetrexed Fresenius Kabi conține trometamol ca excipient. Trometamolul este incompatibil cu cisplatina, ducând la degradarea cisplatinei. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Liniile intravenoase trebuie spălate după administrarea de Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă

Atunci când sunt preparate în conformitate cu instrucțiunile, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de Pemetrexed Fresenius Kabi nu conțin conservanți antimicrobieni. Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite de pemetrexed utilizate, a fost demonstrată pentru 24 ore în condiții de refrigerare.

În cazul soluției perfuzabile de pemetrexed, stabilitatea fizică și chimică a soluției utilizate a fost demonstrată pentru 21 de zile în condiții de refrigerare și pentru 7 zile la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C, în afara cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu dop din cauciuc clorobutil de 20 mm și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare verde, ce conține pemetrexed 100 mg.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- În vederea administrării în perfuzie intravenoasă se impune utilizarea unei tehnici aseptice pentru reconstituire și diluare ulterioară a pemetrexed.
- Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Fresenius Kabi. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita eliberarea cantității

înscrise pe etichetă.

- Pentru un flacon de 100 mg, reconstituirea se face cu 4,2 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5%, rezultând o soluție care conține pemetrexed 25 mg/ml. Se rotește ușor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluția rezultată este limpede și este incoloră până la galbenă sau verde-gălbuie, fără ca acest lucru să afecteze calitatea medicamentului. pH-ul soluției reconstituite este între 6,6 și 7,8. Este necesară diluarea suplimentară.
- Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare la 100 ml, cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% și se administrează în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
- Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie căptușite cu policlorură de vinil și poliolefine.
- Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie examinate vizual pentru a se vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.
- Soluțiile de pemetrexed sunt destinate unei singure utilizări. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții pentru preparare și administrare

Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundant pielea cu săpun și apă. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundant cu apă. Femeile însărcinate trebuie să evite contactul cu medicamente citostatice. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1115/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 iulie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

După reconstituire (vezi pct. 6.6.), fiecare flacon conține pemetrexed 25 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere sau masă compactă liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign

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

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

Pemetrexed Fresenius Kabi în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al pacienților cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, 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).

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

4.2 Doze și mod de administrare

Pemetrexed Fresenius Kabi trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Doze

Pemetrexed Fresenius Kabi în asociere cu cisplatină

Doza recomandată de Pemetrexed Fresenius Kabi este 500 mg/m² de suprafață corporală (SC), administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m², SC, 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 pct. 6.2 și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină pentru recomandări specifice de dozaj).

Pemetrexed Fresenius Kabi în monoterapie

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

Premedicație

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

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimente de vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să le se administreze zilnic, pe cale orală, acid folic sau 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 cu vitamina B₁₂ se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemoleucogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărul de trombocite. Înaintea fiecărei cure de chimioterapie, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele: 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 valorilor normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat-aminotransferaza (AST sau TGO) și alanin-aminotransferaza (ALT sau TGP) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină, AST și ALT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există metastaze la nivel hepatic.

Ajustări ale dozei

Ajustările dozei la începutul unui nou ciclu trebuie să se bazeze pe valorile minime ale numărului de celule sanguine sau pe maximul toxicității non-hematologice din ciclul precedent al terapiei. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp pentru recuperare. După recuperare, reluarea tratamentului trebuie efectuată cu doze ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru Pemetrexed Fresenius Kabi utilizat 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	
Valoarea minimă a NAN < 500 /mm ³ și numărul minim de trombocite ≥ 50000 /mm ³	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Numărul minim de trombocite < 50000 /mm ³ indiferent de valoarea minimă a NAN	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Numărul minim de trombocite < 50000 /mm ³ însoțit de sângerare ^a , indiferent de valoarea minimă a NAN	50 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)

^a Acest criteriu semnifică o sângerare de grad CTC ≥ 2 , conform Criteriilor de Toxicitate Comună ale Institutului Național pentru Cancer (CTC v2.0, NCI 1998).

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Criterii de Toxicitate Comună ale Institutului Național pentru Cancer (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Excluzând neurotoxicitatea

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

Tabelul 3 – Tabel de modificare a 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 Criterii de Toxicitate Comună ale Institutului Național pentru Cancer (CTC v2.0; NCI 1998)

Tratamentul cu Pemetrexed Fresenius Kabi trebuie întrerupt după 2 scăderi succesive ale dozelor dacă un pacient prezintă orice tip de toxicitate hematologică sau non-hematologică 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 comparativ 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

Pemetrexed Fresenius Kabi nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și neoplasm pulmonar 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 Tc99m-DPTA)

Pemetrexed se elimină în principal nemetabolizat, 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 AST (TGO), ALT (TGP) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cum ar fi bilirubină $> 1,5$ ori limita superioară a valorilor normale și/sau transaminaze $> 3,0$ ori limita superioară a valorilor normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau $> 5,0$ ori limita superioară a valorilor normale (în cazul

prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare

Pemetrexed Fresenius Kabi este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Pemetrexed Fresenius Kabi și pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea Pemetrexed Fresenius Kabi înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate să suprimă 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 administrat tratament anterior cu 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 își 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 pretratați cu un glucocorticoid s-au raportat reacții cutanate. Tratamentul anterior cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să reducă 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 antiinflamatorii 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 administrarea 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 reacții 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 colecțiilor lichidiene în spațiul al treilea, cum sunt revărsatele pleurale sau ascita, asupra pemetrexed nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienți cu tumori solide și colecții de lichide 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 de lichide. Astfel, drenarea colecțiilor de lichide din spațiul al treilea trebuie luată în considerare înainte de administrarea pemetrexed, 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 cardiovasculare 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 cardiovascular preexistenți (vezi pct. 4.8).

Imunodeprimarea este frecventă la pacienții cu neoplazii. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă a vaccinurilor cu virusuri 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. Din cauza 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 metode contraceptive eficiente 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 făcut radioterapie înainte de, 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 post-iradiere.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pemetrexed se elimină în principal nemetabolizat pe cale renală, prin secreție tubulară și în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente 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)) poate determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Asocierea acestor medicamente cu pemetrexed trebuie făcută cu prudență.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofen > 1600 mg/zi) și acid 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 asociere cu pemetrexed.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul 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, cum ar fi 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 inhibarea semnificativă clinic de către pemetrexed a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxicelor

Din cauza 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 cu virusuri 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 afecțiunea lor subdiacentă. 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 bărbați și femei

Pemetrexed poate avea efecte genotoxice. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de 6 luni după terminarea acestuia. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive eficiente 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, la fel ca alți 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 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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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 vehicule 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 gastro-intestinală, 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.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe.

Clasificarea frecvenței 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 ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

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 optimă) 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 febrilă Scădere a numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imun		Hipersensibilitate		Șoc anafilactic		
Tulburări		Deshidratare				

metabolice și de nutriție						
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 supraventriculară			
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 gastro-intestinală Perforație intestinală Esofagită Colită ^e			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor alaninamino-transferazei Creștere a valorilor		Hepatită		

		aspartat-amino-transferazei				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eriterm polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulită Dermatită Eczema Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei serice ^e	Insuficiență renală Scădere a ratei de filtrare glomerulară				Diabet insipid nefrogen Necroză tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Febră Durere Edem Dureri toracice Inflamație a mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamil-transferazei				
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 raportate ale supradozajului includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzitivă 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 gestionarea supradozajului cu pemetrexed trebuie luată în considerare utilizarea folinatului de calciu/acidului folinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, 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 medicamentului în celulele maligne.

Eficacitatea clinică

Mezoteliom

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu - orb, de fază 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 a 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 vs. cisplatină în mezoteliomul pleural malign

	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 (SG) (luni) (ÎÎ 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 ^a	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (ÎÎ 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 ^a	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (ÎÎ 95%)	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 ^a	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns ^b (ÎÎ 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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Abreviere: ÎÎ= interval de încredere

^a valoarea p se referă la comparația dintre brațele de tratament.

^b 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 brațul de tratament 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 studiat în monoterapie la 64 de 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 (neoplasm pulmonar altul decât cel cu 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 cu intenție de tratament, n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (populația cu intenție de tratament, n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale (SG) 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 (SG, supraviețuire fără progresie (SFP)) 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 vs. docetaxel la populația cu intenție de tratament, 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)	
Respunsul (număr calificați pentru 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

Abrevieri: 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 SG (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 PC față de GC.

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% (ÎI 95% 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (ÎI 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 SG a demonstrat diferențe semnificative statistic asupra supraviețuirii în funcție de brațul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

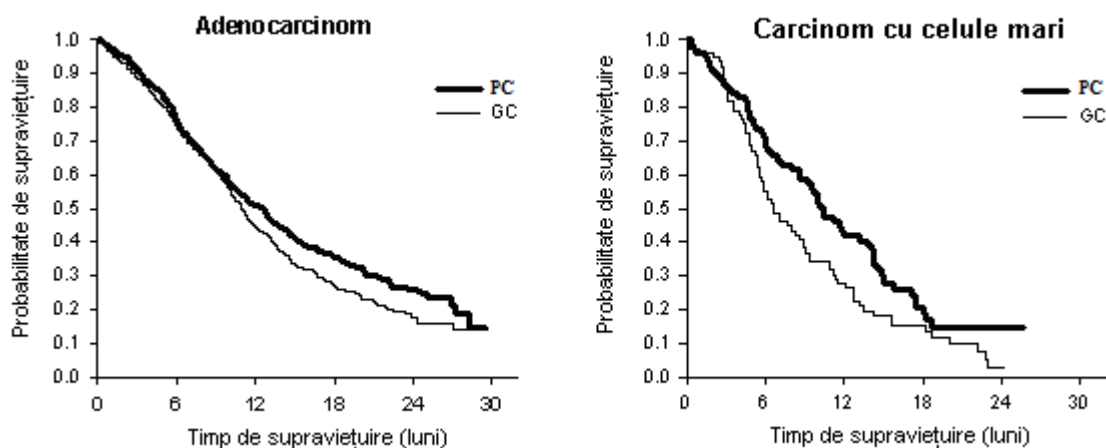
Tabelul 7. Eficacitatea pemetrexed + cisplatină vs. gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al NSCLC – Populația ITT și subgrupurile histologice

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	0,94 ^a (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

Abrevieri: ÎI = 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 ($p < 0.001$).

Curba Kaplan Meier a supraviețuirii generale în funcție de tipul histologic



Abrevieri: PC=pemetrexed+cisplatină; GC=gemcitabină+cisplatină

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%, $p < 0,001$) și transfuzii de masă trombocitară (1,8% față de 4,5%, $p = 0,002$). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoetină/darbepoetină (10,4% față de 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, $p = 0,004$) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 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 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 cu placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) a utilizat ≥ 6 cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4%) a 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; durată 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 prin tomografie computerizată ale pacienților a confirmat datele obținute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a SG (supraviețuire generală) pentru populația generală ($n = 663$) a fost de 13,4 luni pentru brațul de studiu cu pemetrexed și de 10,6 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,79 (ÎI 95%: 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

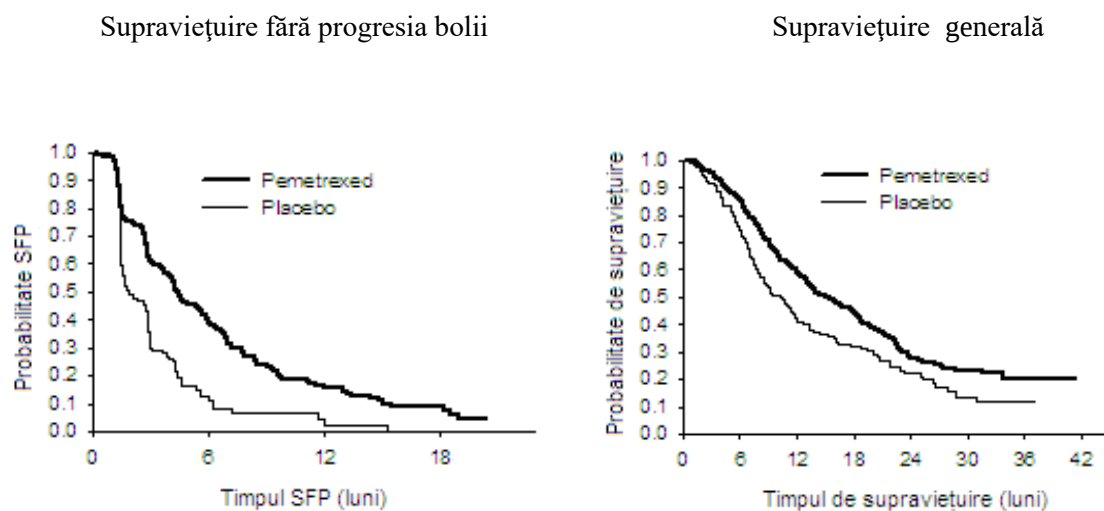
În concordanță cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă ($n = 430$, populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru 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 (SG) 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 (SG), 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 SG la pacienții cu histologie celulară scuamoasă au 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 (SG) pemetrexed față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:



PARAMOUNT

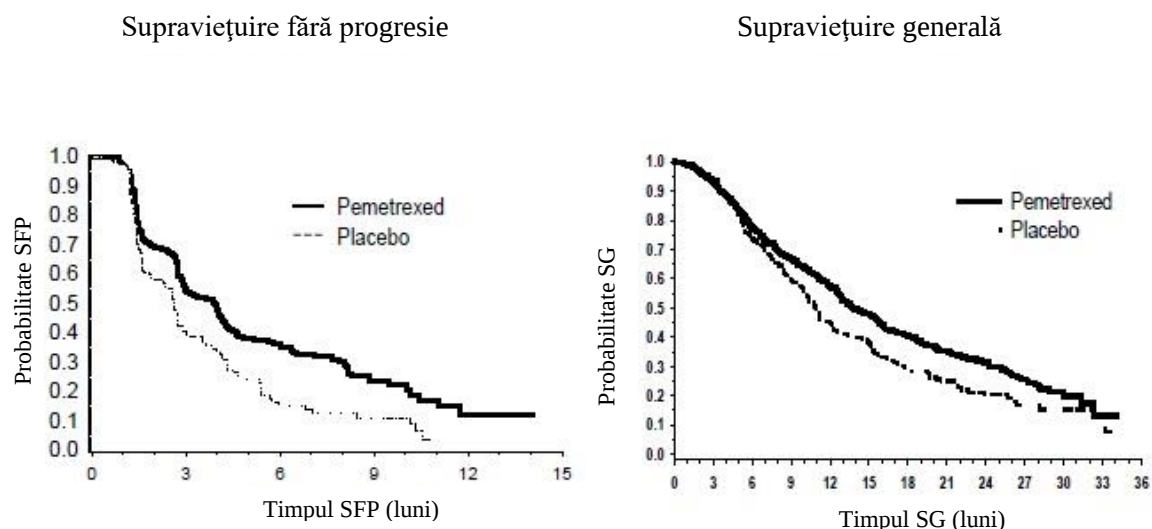
Un studiu multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (n=359) cu placebo plus cel mai bun tratament de susținere (n=180) la pacienți cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastazat (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 cei 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 în asociere cu inducție cu 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 la care s-a administrat 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). Pacienților 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 în 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, ÎI 95% =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% Î 95% = 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 , Î 95%=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul acestei analize finale a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienții din grupul tratat cu pemetrexed erau în viață, 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 (inclusiv stadiul bolii, răspunsul la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate ale 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 tratamentului 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 , Î 95% =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)



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

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține pemetrexed a toate subgrupele de copii și adolescenți în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea ca monoterapie au fost evaluate la 426 de pacienți cu neoplazii cu diferite tumori solide, în doze de la 0,2 la 838 mg/m² perfuzate în decurs de 10 minute.

Distribuție

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 plasmatice în proporție de aproximativ 81%. Legarea nu a fost afectată considerabil în cazul insuficienței renale de diferite grade.

Metabolizare

Pemetrexed suferă o metabolizare hepatică limitată.

Eliminare

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” - transportor organic anionic). 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 interindividuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %.

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.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea de pemetrexed la femele gestante de șoarece a determinat viabilitate fetală scăzută, greutate fetală scăzută, osificare incompletă a unor structuri scheletale și despicătură de palat dur.

Administrarea de 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

Manitol (E 421)

Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)

Trometamol (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenții care conțin calciu, incluzând soluția Ringer lactat și soluția Ringer. În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Pemetrexed Fresenius Kabi conține trometamol ca excipient. Trometamolul este incompatibil cu cisplatina, ducând la degradarea cisplatinei. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Liniile intravenoase trebuie spălate după administrarea de Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă

Atunci când sunt preparate în conformitate cu instrucțiunile, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de Pemetrexed Fresenius Kabi nu conțin conservanți antimicrobieni. Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite de pemetrexed utilizate, a fost demonstrată pentru 24 ore în condiții de refrigerare.

În cazul soluției perfuzabile de pemetrexed, stabilitatea fizică și chimică a soluției utilizate a fost demonstrată pentru 21 de zile în condiții de refrigerare și pentru 7 zile la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C, în afara cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu dop din cauciuc clorobutil de 20 mm și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare albastră, ce conține pemetrexed 500 mg.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- În vederea administrării în perfuzie intravenoasă se impune utilizarea unei tehnici aseptice pentru reconstituire și diluare ulterioară a pemetrexed.
- Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Fresenius Kabi. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita eliberarea cantității înscrise pe etichetă.
- Pentru un flacon de 500 mg, reconstituirea se face cu 20 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5%, rezultând o soluție care conține pemetrexed 25 mg/ml. Se rotește ușor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluția rezultată este limpede și este incoloră până la galbenă sau verde-gălbui, fără ca acest lucru să afecteze calitatea medicamentului. pH-ul soluției reconstituite este între 6,6 și 7,8. Este necesară diluarea suplimentară.
- Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare la 100 ml, cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% și se administrează în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
- Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie câptușite cu policlorură de vinil și poliolefine.
- Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie examinate vizual pentru a se vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se

administrează.

- Soluțiile de pemetrexed sunt destinate unei singure utilizări. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții pentru preparare și administrare

Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundant pielea cu săpun și apă. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundant cu apă. Femeile însărcinate trebuie să evite contactul cu medicamente citostatice. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1115/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 iulie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține pemetrexed 25 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Un flacon a 4 ml concentrat conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Un flacon a 20 ml concentrat conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Un flacon a 40 ml concentrat conține pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Excipient cu efect cunoscut

Un flacon a 4 ml concentrat conține hidroxipropilbetadex 964 mg.

Un flacon a 20 ml concentrat conține hidroxipropilbetadex 4820 mg.

Un flacon a 40 ml concentrat conține hidroxipropilbetadex 9640 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție incoloră până la ușor gălbuie sau galben-verzuie.

pH-ul este cuprins între 6,8 și 7,8.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign

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

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

Pemetrexed Fresenius Kabi în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al pacienților cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Pemetrexed Fresenius Kabi trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Doze

Pemetrexed Fresenius Kabi în asociere cu cisplatină

Doza recomandată de Pemetrexed Fresenius Kabi este 500 mg/m^2 de suprafață corporală (SC), administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m^2 SC, 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 pct. 6.2 și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină pentru recomandări specifice de dozaj).

Pemetrexed Fresenius Kabi în monoterapie

La pacienții tratați pentru neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza de Pemetrexed Fresenius Kabi recomandată este 500 mg/m^2 ASC, administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Premedicație

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

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimente de vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să li se administreze zilnic, pe cale orală, acid folic sau 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 cu vitamina B₁₂ se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemoleucogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărul de trombocite. Înaintea fiecărei cure de chimioterapie, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie $\geq 1500 \text{ celule/mm}^3$, iar trombocitele trebuie să fie $\geq 100000 \text{ celule/mm}^3$.

Clearance-ul creatininei trebuie să fie $\geq 45 \text{ ml/min}$.

Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat-aminotransferaza (AST sau TGO) și alanin-aminotransferaza (ALT sau TGP) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină, AST și ALT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există metastaze la nivel hepatic.

Ajustări ale dozei

Ajustările dozei la începutul unui nou ciclu trebuie să se bazeze pe valorile minime ale numărului de celule sanguine sau pe maximul toxicității non-hematologice din ciclul precedent al terapiei.

Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp pentru recuperare. După recuperare, reluarea tratamentului trebuie efectuată cu doze ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru Pemetrexed Fresenius Kabi utilizat 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	
Valoarea minimă a NAN < 500 /mm ³ și numărul minim de trombocite ≥ 50000 /mm ³	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Numărul minim de trombocite < 50000/mm ³ indiferent de valoarea minimă a NAN	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Numărul minim de trombocite < 50000 /mm ³ însoțit de sângerare ^a , indiferent de valoarea minimă a NAN	50 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)

^a Acest criteriu semnifică o sângerare de grad CTC ≥ 2, conform Criteriilor de Toxicitate Comună ale Institutului Național pentru Cancer (CTC v2.0, NCI 1998).

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Criterii de Toxicitate Comună ale Institutului Național pentru Cancer (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Excluzând neurotoxicitatea

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

Tabelul 3 – Tabel de modificare a 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 Criterii de Toxicitate Comună ale Institutului Național pentru Cancer (CTC v2.0; NCI 1998)

Tratamentul cu Pemetrexed Fresenius Kabi trebuie întrerupt după 2 scăderi succesive ale dozelor dacă un pacient prezintă orice tip de toxicitate hematologică sau non-hematologică 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 comparativ 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

Pemetrexed Fresenius Kabi nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și neoplasm pulmonar 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 Tc99m-DPTA)

Pemetrexed se elimină în principal nemetabolizat, 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 AST (TGO), ALT (TGP) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cum ar fi bilirubină $> 1,5$ ori limita superioară a valorilor normale și/sau transaminaze $> 3,0$ ori limita superioară a valorilor normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau $> 5,0$ ori limita superioară a valorilor normale (în cazul prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare

Pemetrexed Fresenius Kabi este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed Fresenius Kabi trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

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

4.3 Contraindicații

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

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate să suprimă 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 observate în ciclul precedent (vezi pct. 4.2).

Atunci când a fost administrat tratament anterior cu 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 își 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 pretratați cu un glucocorticoid s-au raportat reacții cutanate. Tratamentul anterior cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să reducă 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 antiinflamatorii 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 administrarea 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 preexistente. 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 reacții 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 colecțiilor lichidiene în spațiul al treilea, cum sunt revărsatele pleurale sau ascita, asupra pemetrexed nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienți cu tumori solide și colecții de lichide 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 de lichide. Astfel, drenarea colecțiilor de lichide din spațiul al treilea trebuie luată în considerare înainte de administrarea pemetrexed, 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 cardiovasculare 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 cardiovascular preexistenți (vezi pct. 4.8).

Imunodeprimarea este frecventă la pacienții cu neoplazii. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă a vaccinurilor cu virusuri 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 procreeze în cursul tratamentului și timp de până la 3 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abținere. Din cauza 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 vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente 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 făcut radioterapie înainte de, 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 post-iradiere.

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă poate apărea acumulare de ciclodextrine.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pemetrexed se elimină în principal nemetabolizat pe cale renală, prin secreție tubulară și în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente 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)) poate determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Asocierea acestor medicamente cu pemetrexed trebuie făcută cu prudență.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofen > 1600 mg/zi) și acid 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 asociere cu pemetrexed.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul 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, cum ar fi 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 gastro-intestinală.

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

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxicelor

Din cauza 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 cu virusuri 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 afecțiunea lor subdiacentă. Se va utiliza un vaccin inactivat dacă este disponibil (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Pemetrexed poate avea efecte genotoxice. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să folosească metode

contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de 6 luni după terminarea acestuia.. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive eficiente și să nu procreze 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, la fel ca alți 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 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 pentru conservarea de spermă, înainte de începerea tratamentului.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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 vehicule 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 gastro-intestinală, 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.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe.

Clasificarea frecvenței 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 ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

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 optimă) 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 Scădere a hemoglobinemiei	Neutropenie febrilă Scădere a numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imun		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 supraventriculară			

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 gastro-intestinală Perforație intestinală Esofagită Colită ^e			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor alaninamino-transferazei Creștere a valorilor aspartat-amino-transferazei		Hepatită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eritem polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulită Dermatită Eczema Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei serice ^e	Insuficiență renală Scădere a ratei de filtrare glomerulară				Diabet insipid nefrogen Necroză tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Febră Durere Edem Dureri toracice				

		Inflamație a mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamil-transferazei				
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 raportate ale supradozajului includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzitivă 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 gestionarea supradozajului cu pemetrexed trebuie luată în considerare utilizarea folinatului de calciu/acidului folinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, 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 medicamentului în celulele

maligne.

Eficacitatea clinică

Mezoteliom

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu - orb, de fază 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 a 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 vs. cisplatină în mezoteliomamele 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) (IÎ 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 ^a	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (IÎ 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 ^a	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (IÎ 95%)	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 ^a	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns ^b (IÎ 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 ^a	< 0,001		< 0,001	

Abreviere: IÎ= interval de încredere

^a valoarea p se referă la comparația dintre brațele de tratament.

^b 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 brațul de tratament 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 studiat în monoterapie la 64 de 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 (neoplasm pulmonar altul decât cel cu 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 cu intenție de tratament, n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (populația cu intenție de tratament, n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale (SG) 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 (OS, supraviețuire fără progresie (SFP)) 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 vs. docetaxel la populația cu intenție de tratament, cu NSCLC

	Pemetrexed	Docetaxel
Timpul de supraviețuire (luni)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (luni)	8,3	7,9
▪ ÎI 95% al medianei	(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)	
Respunsul (număr calificați pentru 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

Abrevieri: 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 chimioterapie, 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 SG (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 PC față de GC.

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% (ÎI 95% 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (ÎI 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 SG a demonstrat diferențe semnificative statistic asupra supraviețuirii în funcție de brațul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

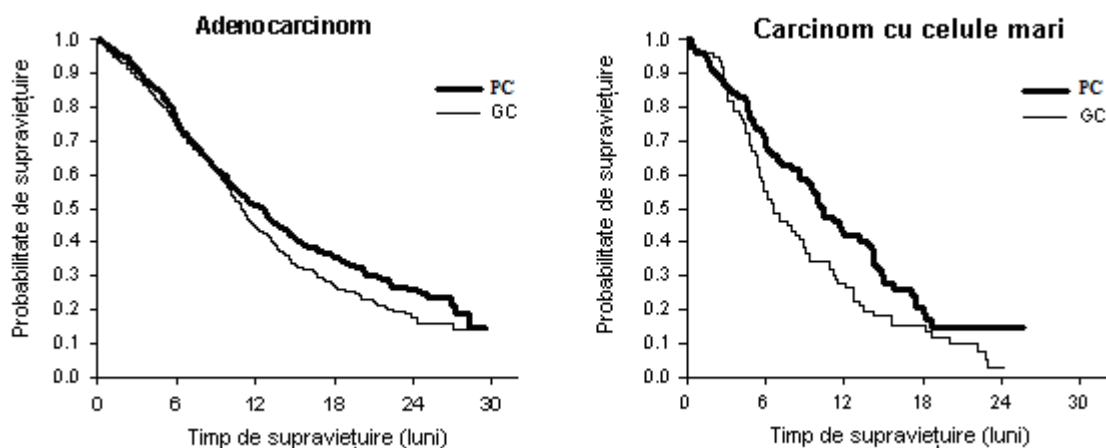
Tabelul 7. Eficacitatea pemetrexed + cisplatină vs. gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al NSCLC – Populația ITT și subgrupurile histologice

Populația ITT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (ÎI 95%)				Risc relativ ajustat (RR) (ÎI 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	0,94 ^a (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

Abrevieri: ÎI = 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



Abrevieri: PC=pemetrexed+cisplatină; GC=gemcitabină+cisplatină

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%, $p < 0,001$) și transfuzii de masă trombocitară (1,8% față de 4,5%, $p = 0,002$). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoetină/darbepoetină (10,4% față de 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, $p = 0,004$) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 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 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 reinstalat 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 cu placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) a utilizat ≥ 6 cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4%) a 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 prin tomografie computerizată ale pacienților a confirmat datele obținute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a SG (supraviețuire generală) pentru populația generală ($n = 663$) a fost de 13,4 luni pentru brațul de studiu cu pemetrexed și de 10,6 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,79 (ÎI 95%: 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

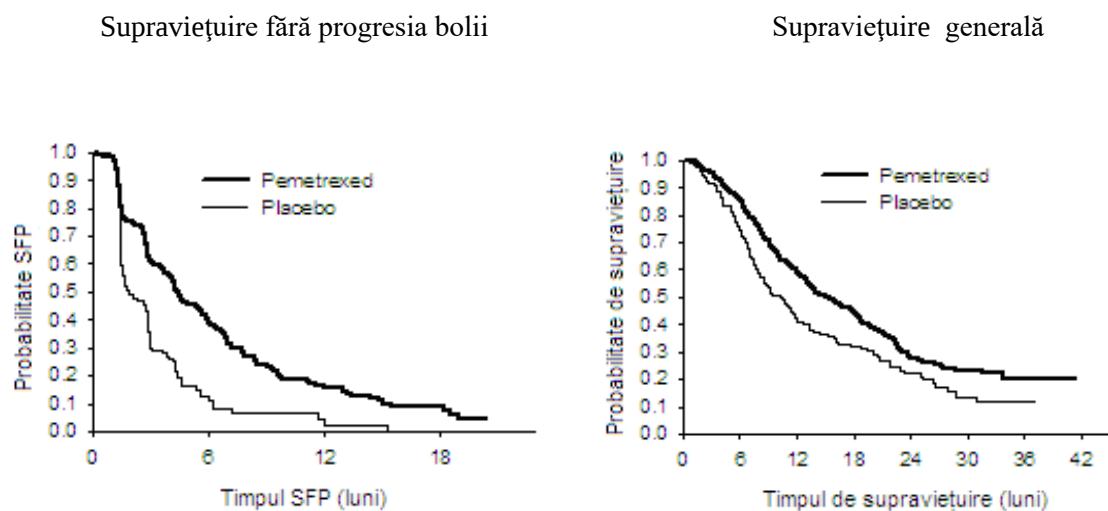
În concordanță cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă ($n = 430$, populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru 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 (SG) 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 (SG), 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 SG la pacienții cu histologie celulară scuamoasă au sugerat că pemetrexed nu are niciun 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 (SG) pemetrexed față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:



PARAMOUNT

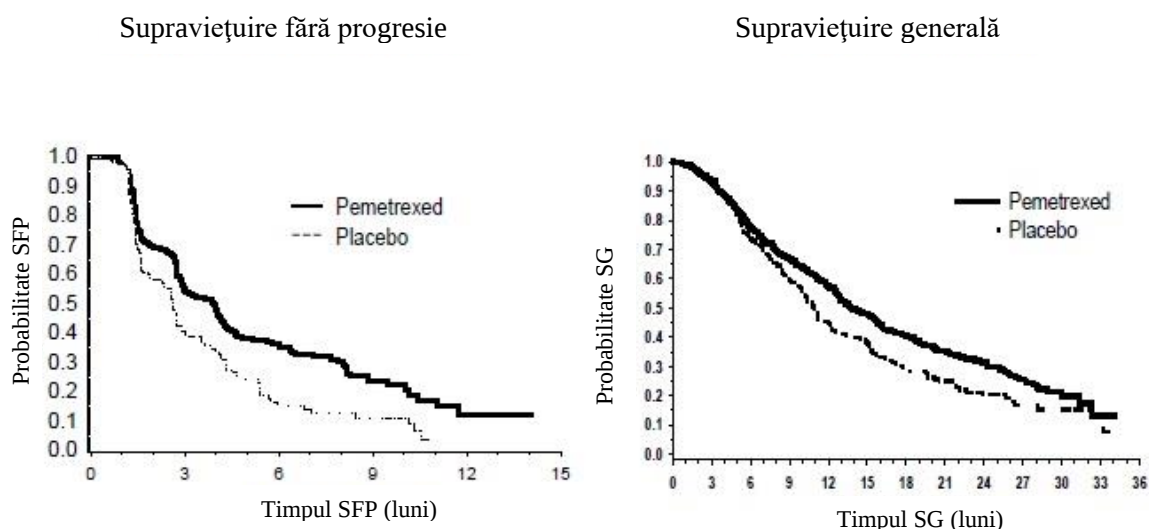
Un studiu multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (n=359) cu placebo plus cel mai bun tratament de susținere (n=180) la pacienți cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastazat (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 cei 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 în asociere cu inducție cu 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 la care s-a administrat 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). Pacienților 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 în 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, ÎI 95% =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% ÎÎ 95% = 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 , ÎÎ 95%=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul acestei analize finale a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienții din grupul tratat cu pemetrexed erau în viață, 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 (inclusiv stadiul bolii, răspunsul la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate ale 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 tratamentului 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 , ÎÎ 95% =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)



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

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține pemetrexed a toate subgrupele de copii și adolescenți în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea ca monoterapie au fost evaluate la 426 de pacienți cu neoplazii cu diferite tumori solide, în doze de la 0,2 la 838 mg/m² perfuzate în decurs de 10 minute.

Distribuție

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 plasmatice în proporție de aproximativ 81%. Legarea nu a fost

afectată considerabil în cazul insuficienței renale de diferite grade.

Metabolizare

Pemetrexed suferă o metabolizare hepatică limitată.

Eliminare

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” - transportor organic anionic). 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 interindividuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %.

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.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea de pemetrexed la femele gestante de șoarece a determinat viabilitate fetală scăzută, greutate fetală scăzută, osificare incompletă a unor structuri scheletale și despicătură de palat dur.

Administrarea de 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

Hidroxipropilbetadex

Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)

Trometamol (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenții care conțin calciu, incluzând soluția Ringer lactat și soluția Ringer. În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Pemetrexed Fresenius Kabi conține trometamol ca excipient. Trometamolul este incompatibil cu cisplatina, ducând la degradarea cisplatinei. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Liniile intravenoase trebuie spălate după administrarea de Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

2 ani

Soluția pentru perfuzare

Stabilitatea fizică și chimică a soluției diluate a fost demonstrată pentru 21 de zile în condiții de refrigerare și pentru 7 zile la 25°C . Atunci când este pregătită în conformitate cu instrucțiunile, soluția perfuzabilă de Pemetrexed Fresenius Kabi nu conține conservanți antimicrobieni. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul și condițiile de păstrare înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C, în afara cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra 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

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I, transparentă, incoloră, prevăzut cu dop din cauciuc de 20 mm și sigilat cu capsă din aluminiu detașabilă, de culoare verde, conținând 4 ml de concentrat. Fiecare cutie conține un flacon.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I, transparentă, incoloră, prevăzut cu dop din cauciuc de 20 mm și sigilat cu capsă din aluminiu detașabilă, de culoare albastră, conținând 20 ml de concentrat. Fiecare cutie conține un flacon.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I, transparentă, incoloră, prevăzut cu dop din cauciuc de 20 mm și sigilat cu capsă din aluminiu detașabilă, de culoare roșie, conținând 40 ml de concentrat. Fiecare cutie conține un flacon.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- În vederea administrării în perfuzie intravenoasă se impune utilizarea unei tehnici aseptice pentru diluarea pemetrexedului.
- Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Volumul corespunzător de soluție de Pemetrexed Fresenius Kabi trebuie să fie diluat la 100 ml, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% și se administrează în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
- Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie câptușite cu policlorură de vinil și poliolefine.

- Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie examinate vizual pentru a se vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.
- Soluțiile de pemetrexed sunt destinate unei singure utilizări. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții pentru preparare și administrare

Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundant pielea cu săpun și apă. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundant cu apă. Femeile însărcinate trebuie să evite contactul cu medicamente citostatice. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 iulie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 aprilie 2021

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 fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Germania

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300, Poland

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Franța

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 cu eliberare 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-uri pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate 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-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

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).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

După reconstituire, fiecare flacon conține pemetrexed 25 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, acid clorhidric, trometamol
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL
--

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru o singură utilizare.
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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1115/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea 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

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ FLACON**

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru o singură administrare.

Citotoxic

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

După reconstituire, fiecare flacon conține pemetrexed 25 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, acid clorhidric, trometamol
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL
--

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru o singură utilizare.
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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1115/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea 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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI ETICHETĂ FLACON

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

500 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru o singură administrare.

Citotoxic

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

Un flacon a 4 ml concentrat conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed diacid).
Un flacon a 20 ml concentrat conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed diacid).
Un flacon a 40 ml concentrat conține pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hidroxiopropilbetadex, acid clorhidric, trometamol și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
100 mg/4 ml
1 flacon
500 mg/20 ml
1 flacon
1000 mg/40 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare.
Numai pentru o singură utilizare.
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

Trebuie diluat numai cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1115/003

EU/1/16/1115/004

EU/1/16/1115/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

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

Justificare acceptată pentru neincluderea 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

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ FLACON**

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1000 mg/40 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru o singură administrare.

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă pemetrexed

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați 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 sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Pemetrexed Fresenius Kabi și pentru ce se utilizează

Pemetrexed Fresenius Kabi este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

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

Pemetrexed Fresenius Kabi este utilizat, de asemenea, ca tratament de primă intenție în asociere cu cisplatină, la pacienții cu cancer pulmonar în stadiu avansat.

Pemetrexed Fresenius Kabi vă 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.

Pemetrexed Fresenius Kabi este utilizat, de asemenea, 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 Pemetrexed Fresenius Kabi

Nu utilizați Pemetrexed Fresenius Kabi

- 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 Pemetrexed Fresenius Kabi.
- dacă vi s-a administrat recent sau vi se va administra în curând un vaccin împotriva febrei galbene.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului spitalului înainte de a vi se administra Pemetrexed Fresenius Kabi.

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

Înainte de fiecare perfuzie 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 Pemetrexed Fresenius Kabi. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau amânarea tratamentului în funcție de starea dumneavoastră generală și dacă numărul de celule din sânge este prea scăzut. Dacă vi se administrează și cisplatină, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți hidratat corespunzător și dacă primiți tratament corespunzător înainte și după cisplatină, pentru prevenirea vărsăturilor.

Dacă ați făcut sau urmează să faceți radioterapie, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră, deoarece în asociere cu Pemetrexed Fresenius Kabi poate apărea o reacție post-iradiere timpurie sau întârziată.

Dacă ați fost vaccinat recent, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră, deoarece asocierea vaccinului cu Pemetrexed Fresenius Kabi poate avea efecte dăunătoare.

Dacă aveți o boală de inimă sau aveți antecedente de boală de inimă, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră.

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

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.

Pemetrexed Fresenius Kabi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice medicament pentru dureri sau inflamații (umflături), cum ar fi medicamentele denumite „antiinflamatorii nesteroidiene” (AINS), inclusiv medicamentele eliberate fără prescripție medicală (cum este ibuprofenul). Există mai multe tipuri de AINS cu durate de acțiune diferite. În funcție de data planificată a perfuziei dumneavoastră cu Pemetrexed Fresenius Kabi și/sau în funcție de starea funcției rinichilor dumneavoastră, 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, întrebați 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.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului din spital dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina

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

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Pemetrexed Fresenius Kabi.

Fertilitatea

Bărbații sunt sfătuiți să nu procreeze pe parcursul tratamentului și în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Fresenius Kabi și de aceea, trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului cu Pemetrexed Fresenius Kabi și timp de 3 luni după încheierea tratamentului. Dacă doriți să concepeți un copil în timpul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Pemetrexed Fresenius Kabi 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

Pemetrexed Fresenius Kabi poate produce senzație de oboseală. Fiți precaut atunci când conduceți un vehicul sau când folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați Pemetrexed Fresenius Kabi

Doza de Pemetrexed Fresenius Kabi este de 500 miligrame pentru fiecare metru pătrat de suprafață a corpului dumneavoastră. Înălțimea și greutatea vă vor fi măsurate pentru a obține aria suprafeței corpului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va folosi această arie a suprafeței corpului pentru a calcula doza potrivită pentru dumneavoastră. Această doză poate să fie modificată sau tratamentul poate să fie amânat, în funcție de numărul de celule din sânge și în funcție de starea dumneavoastră generală. Înainte de administrare, perfuzia a fost pregătită de un farmacist din spital, o asistentă medicală sau un medic, prin amestecarea pulberii de Pemetrexed Fresenius Kabi cu soluție perfuzabilă de glucoză 5 %.

Pemetrexed Fresenius Kabi se administrează întotdeauna în perfuzie intravenoasă. Perfuzia va dura aproximativ 10 minute.

Dacă se utilizează Pemetrexed Fresenius Kabi în asociere cu cisplatină:

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

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

Medicamente suplimentare:

Glucocorticoizi: medicul vă va prescrie comprimate de glucocorticoizi (echivalentul a 4 miligrame de dexametazonă de două ori pe zi) pe care este necesar să le luați în ziua dinainte, în ziua administrării Pemetrexed Fresenius Kabi și o zi după aceea. Acest medicament vă este prescris pentru a reduce 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 Pemetrexed Fresenius Kabi. Trebuie să luați cel puțin 5 doze în cursul celor 7 zile dinaintea primei doze de Pemetrexed Fresenius Kabi. Trebuie să continuați să luați acid folic timp de 21 zile după ultima doză de Pemetrexed Fresenius Kabi. De asemenea, vă va fi administrată și o injecție cu vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna dinaintea administrării Pemetrexed Fresenius Kabi și apoi la aproximativ câte 9 săptămâni (corespunzând la 3 serii de tratament cu Pemetrexed Fresenius Kabi). Vitamina B12 și acidul folic vi se administrează pentru a reduce eventualele efecte toxice ale tratamentului împotriva cancerului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui 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 următoarele reacții adverse:

- Febră sau infecție (respectiv, frecvent sau foarte frecvent): dacă aveți 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 puls rapid (mai puțin frecvent).
- Dacă aveți dureri, roșeață, umflături sau afte în gură (foarte frecvent).
- Reacție alergică: dacă vă apar erupții 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 vă simțiți obosit sau aveți senzație de leșin, vi se îngreunează rapid respirația sau dacă sunteți palid (deoarece ați putea să aveți mai puțină hemoglobină decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
- Dacă aveți sângerări la nivelul gingiilor, nasului sau gurii sau în caz de orice alte sângerări care nu se opresc, urină roșie sau roz, vânătași neașteptate (deoarece ați putea să aveți mai puține trombocite 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 prezența unui cheag în vasele de sânge ale plămânilor)

Alte reacții adverse ale pemetrexedului pot include:

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

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 (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

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 câptușește 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
Lichid în exces în țesuturi, determinând apariția umflăturilor
Durere în piept
Inflamația și ulcerarea mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

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 rapid al al bătailor inimii
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 (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

Distrușgerea globulelor roșii
Șoc anafilactic (reacție alergică severă)
Hepatită (inflamația ficatului)
Roșeața pielii
Erupție trecătoare pe piele care apare la nivelul zonelor de piele care au fost expuse anterior radioterapiei

Foarte rare (pot 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)

Necroliză 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 membrilor inferioare

Inflamația pielii și a stratului de grăsimi de sub piele (pseudocelulită)

Inflamația pielii (dermatită)

Pielea devine inflamată, cu prurit, roșie, crăpată și aspră

Pete pe piele, cu prurit intens

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

O formă de diabet cauzată în primul rând de o boală a rinichilor

Boală a rinichilor care implică distrugerea celulelor epiteliale tubulare care formează tubulii renali

Puteți să aveți oricare dintre aceste simptome și/sau afecțiuni. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră imediat ce observați oricare dintre aceste reacții adverse.

Dacă vă îngrijorează oricare dintre aceste reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate 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 Pemetrexed Fresenius Kabi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă: Produsul trebuie utilizat imediat. Atunci când este preparat în conformitate cu instrucțiunile, stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite de pemetrexed utilizate, a fost demonstrată pentru 24 ore la temperatură de refrigerare. În cazul soluției perfuzabile de pemetrexed, stabilitatea chimică și fizică a soluției utilizate a fost demonstrată pentru 21 de zile la temperatură de refrigerare și pentru 7 zile la 25°C.

Acest medicament nu trebuie utilizat, dacă se observă orice semne de particule.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pemetrexed Fresenius Kabi

Substanța activă este pemetrexed.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Fiecare flacon conține pemetrexed 100 miligrame (sub formă de pemetrexed diacid).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Fiecare flacon conține pemetrexed 500 miligrame (sub formă de pemetrexed diacid).

După reconstituire, soluția conține pemetrexed 25 mg/ml. Înainte de administrare, este necesară diluarea suplimentară de către personalul sanitar.

Celelalte ingrediente sunt manitol, acid clorhidric și trometamol.

Cum arată Pemetrexed Fresenius Kabi și conținutul ambalajului

Pemetrexed Fresenius Kabi este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, condiționată în flacoan din sticlă. Este o pulbere sau masă compactă liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

Medicamentul este disponibil în cutii care conțin un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

Fabricantul

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Germania

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300, Polonia

Fresenius Kabi France- Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și preofesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru utilizare, manipulare și eliminare.

- Utilizați o tehnică aseptică în cursul reconstituirii și diluării suplimentare a pemetrexed pentru administrare în perfuzie intravenoasă.
- Calculați doza și numărul de flacoane de Pemetrexed Fresenius Kabi care sunt necesare. Fiecare flacon conține un exces de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantității înscrise pe etichetă.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg:**
- Reconstituiți fiecare flacon de 100 mg cu 4,2 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5%, rezultând o soluție care conține pemetrexed 25 mg/ml.
- **Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg:**
- Reconstituiți fiecare flacon de 500 mg cu 20 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5%, rezultând o soluție care conține pemetrexed 25 mg/ml.
- Rotiți ușor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluția rezultată este limpede și incoloră până la galbenă sau verde-gălbui, fără ca acest fapt să afecteze negativ calitatea medicamentului. pH-ul soluției reconstituite este între 6,6 și 7,8. Este necesară diluarea suplimentară.
- Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed reconstituită trebuie diluat suplimentar până la 100 ml cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% și administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
- Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie căptușite cu policlorură de vinil și poliolefine. Pemetrexed este incompatibil cu soluțiile care conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția Ringer.
- Pemetrexed Fresenius Kabi conține trometamol ca excipient. Trometamolul este incompatibil cu cisplatina, ducând la degradarea cisplatinei. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Liniile intravenoase trebuie spălate după administrarea de Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a se vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. A nu se administra dacă se observă particule.
- Soluțiile de pemetrexed sunt destinate unei singure utilizări. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții pentru preparare și administrare: Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundent pielea cu săpun și apă. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundent cu apă. Femeile însărcinate trebuie să evite contactul cu medicamente citostatice. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.

Prospect: Informații pentru utilizator

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pemetrexed

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să primiți 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 sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Pemetrexed Fresenius Kabi și pentru ce se utilizează

Pemetrexed Fresenius Kabi este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

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

Pemetrexed Fresenius Kabi este utilizat, de asemenea, ca tratament de primă intenție în asociere cu cisplatină, la pacienții cu cancer pulmonar în stadiu avansat.

Pemetrexed Fresenius Kabi vă 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.

Pemetrexed Fresenius Kabi este utilizat, de asemenea, 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 Pemetrexed Fresenius Kabi

Nu utilizați Pemetrexed Fresenius Kabi

- 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 Pemetrexed Fresenius Kabi.
- dacă vi s-a administrat recent sau vi se va administra în curând un vaccin împotriva febrei galbene.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului spitalului înainte de a vi se administra Pemetrexed Fresenius Kabi.

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

Înainte de fiecare perfuzie 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 Pemetrexed Fresenius Kabi. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau amânarea tratamentului în funcție de starea dumneavoastră generală și dacă numărul de celule din sânge este prea scăzut. Dacă vi se administrează și cisplatină, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți hidratat corespunzător și dacă primiți tratament corespunzător înainte și după cisplatină, pentru prevenirea vărsăturilor.

Dacă ați făcut sau urmează să faceți radioterapie, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră, deoarece în asociere cu Pemetrexed Fresenius Kabi poate apărea o reacție post-iradiere timpurie sau întârziată.

Dacă ați fost vaccinat recent, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră, deoarece asocierea vaccinului cu Pemetrexed Fresenius Kabi poate avea efecte dăunătoare.

Dacă aveți o boală de inimă sau aveți antecedente de boală de inimă, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră.

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

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.

Pemetrexed Fresenius Kabi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice medicament pentru dureri sau inflamații (umflături), cum ar fi medicamentele denumite „antiinflamatorii nesteroidiene” (AINS), inclusiv medicamentele eliberate fără prescripție medicală (cum este ibuprofenul). Există mai multe tipuri de AINS cu durate de acțiune diferite. În funcție de data planificată a perfuziei dumneavoastră cu Pemetrexed Fresenius Kabi și/sau în funcție de starea funcției rinichilor dumneavoastră, 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, întrebați medicul sau farmacistul dacă vreunul din medicamentele dumneavoastră este un AINS.

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

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului din spital dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina

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

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Pemetrexed Fresenius Kabi.

Fertilitatea

Bărbații sunt sfătuiți să nu procreeze pe parcursul tratamentului și în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Fresenius Kabi și, de aceea, trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului cu Pemetrexed Fresenius Kabi și timp de 3 luni după încheierea tratamentului. Dacă doriți să concepeți un copil în timpul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului. Pemetrexed Fresenius Kabi 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

Pemetrexed Fresenius Kabi poate produce senzație de oboseală. Fiți precaut atunci când conduceți un vehicul sau când folosiți utilaje.

Pemetrexed Fresenius Kabi conține hidroxipropilbetadex 964 mg la 100 mg pemetrexed.

Înainte de a utiliza acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți boli ale rinichilor.

3. Cum să utilizați Pemetrexed Fresenius Kabi

Doza de Pemetrexed Fresenius Kabi este de 500 miligrame pentru fiecare metru pătrat de suprafață a corpului dumneavoastră. Înălțimea și greutatea vă vor fi măsurate pentru a obține aria suprafeței corpului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va folosi această arie a suprafeței corpului pentru a calcula doza potrivită pentru dumneavoastră. Această doză poate să fie modificată sau tratamentul poate să fie amânat, în funcție de numărul de celule din sânge și în funcție de starea dumneavoastră generală. Înainte de administrare, perfuzia a fost pregătită de un farmacist din spital, o asistentă medicală sau un medic, prin amestecarea Pemetrexed Fresenius Kabi cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5 %.

Pemetrexed Fresenius Kabi se administrează întotdeauna în perfuzie intravenoasă. Perfuzia va dura aproximativ 10 minute.

Dacă se utilizează Pemetrexed Fresenius Kabi în asociere cu cisplatină:

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

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

Medicamente suplimentare:

Glucocorticoizi: medicul vă va prescrie comprimate de glucocorticoizi (echivalentul a 4 miligrame de dexametazonă de două ori pe zi) pe care este necesar să le luați în ziua dinainte, în ziua administrării Pemetrexed Fresenius Kabi și o zi după aceea. Acest medicament vă este prescris pentru a reduce 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 Pemetrexed Fresenius Kabi. Trebuie să luați cel puțin 5 doze în cursul celor 7 zile dinaintea primei doze de Pemetrexed Fresenius Kabi. Trebuie să continuați să luați acid folic timp de 21 zile după ultima doză de Pemetrexed Fresenius Kabi. De asemenea, vă va fi administrată și o injecție cu vitamină B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna dinaintea administrării Pemetrexed Fresenius Kabi și apoi la aproximativ câte 9 săptămâni (corespunzând la 3 serii de tratament cu Pemetrexed Fresenius Kabi). Vitamina B₁₂ și acidul folic vi se administrează pentru a reduce eventualele efecte toxice ale tratamentului împotriva cancerului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui 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 următoarele reacții adverse:

- Febră sau infecție (respectiv, frecvent sau foarte frecvent): dacă aveți 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 puls rapid (mai puțin frecvent).
- Dacă aveți dureri, roșeață, umflături sau afte în gură (foarte frecvent).
- Reacție alergică: dacă vă apar erupții 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 vă simțiți obosit sau aveți senzație de leșin, vi se îngreunează rapid respirația sau dacă sunteți palid (deoarece ați putea să aveți mai puțină hemoglobină decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
- Dacă aveți sângerări la nivelul gingiilor, nasului sau gurii sau în caz de orice alte sângerări care nu se opresc, urină roșie sau roz, vânătăi neașteptate (deoarece ați putea să aveți mai puține trombocite 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 prezența unui cheag în vasele de sânge ale plămânilor)

Alte reacții adverse ale pemetrexedului pot include:

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

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 (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

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
Lichid în exces în țesuturi, determinând apariția umflăturilor
Durere în piept
Inflamația și ulcerarea mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

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 rapid al bătăilor inimii neregulat
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 (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

Distrușterea globulelor roșii
Șoc anafilactic (reacție alergică severă)
Inflamația ficatului
Roșeața pielii
Erupție trecătoare pe piele care apare la nivelul zonelor de piele care au fost expuse anterior radioterapiei

Foarte rare (pot 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)

Necroliză 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 membrilor 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

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

O formă de diabet cauzată în primul rând de o boală a rinichilor

Boală a rinichilor care implică distrugerea celulelor epiteliale tubulare care formează tubulii renali

Puteți să aveți oricare dintre aceste simptome și/sau afecțiuni. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră imediat ce observați oricare dintre aceste reacții adverse.

Dacă vă îngrijorează oricare dintre aceste reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate 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 Pemetrexed Fresenius Kabi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie, după „EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Soluție perfuzabilă: Medicamentul trebuie utilizat imediat. Atunci când este preparat în conformitate cu instrucțiunile, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluției diluate de pemetrexed a fost demonstrată pentru 21 de zile la temperatură de refrigerare și pentru 7 zile la 25°C.

Acest medicament nu trebuie folosit dacă sunt prezent orice semne de particule.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pemetrexed Fresenius Kabi

Substanța activă este pemetrexed.

Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține pemetrexed 25 mg.

După diluare, un flacon a 4 ml concentrat conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Un flacon a 20 ml concentrat conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Un flacon a 40 ml de concentrat conține pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed diacid).

Celelalte ingrediente sunt hidroxipropilbetadex, acid clorhidric, trometamol și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Pemetrexed Fresenius Kabi și conținutul ambalajului

Pemetrexed Fresenius Kabi este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril), condiționat în flacon din sticlă. Este o soluție incoloră până la ușor gălbuie sau galben-verzuie. Medicamentul este disponibil în cutii care conțin un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

Fabricantul

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Germania

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, Kutno, 99-300, Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

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 medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru utilizare, manipulare și eliminare.

- Utilizați o tehnică aseptică în cursul diluării pemetrexedului pentru administrare în perfuzie intravenoasă.
- Calculați doza și numărul de flacoane de Pemetrexed Fresenius Kabi care sunt necesare.
- Volumul corespunzător de Pemetrexed Fresenius Kabi trebuie diluat suplimentar până la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% și administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
- Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie căptușite cu policlorură de vinil și poliolefine. Pemetrexed este incompatibil cu soluțiile care conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția Ringer.
- Pemetrexed Fresenius Kabi conține trometamol ca excipient. Trometamolul este incompatibil cu cisplatina, ducând la degradarea cisplatinei. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Liniile intravenoase trebuie spălate după administrarea de Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a se vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. A nu se administra dacă se observă particule.
- Soluțiile de pemetrexed sunt destinate unei singure utilizări. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții pentru preparare și administrare: Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundant pielea cu săpun și apă. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundant cu apă. Femeile însărcinate trebuie să evite contactul cu medicamente citostatice. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.

ANEXA IV

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) 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.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

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

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.