

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed ditrometamină dihidrat).

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

Înainte de administrare este necesară o diluare suplimentară a soluției.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată albă până la galben deschis sau galben-verzui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign

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

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pemetrexed trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în utilizarea chemoterapiei antineoplazice.

Pemetrexed în asociere cu cisplatină

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

Pemetrexed în monoterapie

La pacienții tratați pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza recomandată de Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile.

Premedicație

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

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

Monitorizare

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemoleucogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și număratoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea oricărui ciclu de chimioterapie, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele condiții: 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/minut.

Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori decât limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (AST sau GOT) și alanin amino-transferaza (ALT sau GPT) trebuie să fie ≤ 3 ori decât limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină, AST și ALT ≤ 5 ori decât limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare tumorală 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 de recuperare. În funcție de recuperare, dozele trebuie ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru pemetrexed utilizat în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Tabelul 1. Tabel pentru modificarea dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate hematologică	
NAN minim $< 500/\text{mm}^3$ și număr minim de trombocite $\geq 50000/\text{mm}^3$	75% din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)

Număr minim de trombocite < 50000/mm ³ indiferent de valoarea minimă a NAN	75% din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Număr 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 Aceste criterii corespund definiției de sângerare de grad ≥ 2 conform Criteriilor comune de toxicitate ale Institutului Național al Cancerului (Common Toxicity Criteria - CTC) (CTC v2.0; NCI 1998).

Dacă pacienții dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), administrarea pemetrexed trebuie întreruptă 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 pentru modificarea dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate non-hematologică^{a, b}		
	Doza de pemetrexed (mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
Orice toxicitate de grad 3 sau 4, cu excepția mucozitei	75% din doza anterioară	75% din doza anterioară
Orice diaree care necesită spitalizare (indiferent de grad) sau diaree de grad 3 sau 4	75% din doza anterioară	75% din doza anterioară
Mucozită de grad 3 sau 4	50% din doza anterioară	100% din doza anterioară

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

^b Excluzând neurotoxicitatea

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

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

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

Tratamentul cu pemetrexed trebuie întrerupt dacă după 2 scăderi succesive ale dozelor un pacient prezintă orice 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 evenimente adverse în comparație cu pacienții cu vârstă mai mică de 65 ani. Nu sunt necesare alte ajustări ale dozelor decât cele recomandate pentru toți pacienții.

Copii și adolescenți

Pemetrexed nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și cancer bronhopulmonar fără celule mici.

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

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat, prin excreție renală. În studiile clinice, pacienții cu clearance al creatininei ≥ 45 ml/minut nu au necesitat alte ajustări ale dozei decât cele recomandate pentru toți pacienții. La pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/minut, 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 (GOT), ALT (GPT) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cum sunt cei cu bilirubină $> 1,5$ ori limita superioară a valorii normale și/sau transaminaze $> 3,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau $> 5,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare

Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's 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 ditrometamină Dr. Reddy's și pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Alăptare (vezi pct.4.6).

Vaccinare concomitentă împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate să deprime funcția măduvei osoase, cu manifestări ca: neutropenie, trombocitopenie și anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei, mielosupresia este forma de toxicitate care impune limitarea 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 dozelor pentru ciclurile ulterioare de tratament 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 pretratament cu acid folic și vitamina B₁₂ s-a raportat toxicitate mai redusă 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 ia 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 corticosteroid, s-au raportat reacții cutanate. Pretratamentul 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/minut. În consecință, nu este recomandată utilizarea pemetrexed la pacienții cu clearance al creatininei < 45 ml/minut (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 până la 79 ml/minut) trebuie să evite să utilizeze medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum sunt 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 la 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, hipertensiune arterială sau diabet zaharat preexistente. După punerea pe piață, a fost raportată apariția diabetului insipid nefrogenic și necrozei tubulare renale atât la administrarea pemetrexed în monoterapie cât și în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Majoritatea acestor evenimente s-au rezolvat după încetarea administrării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru necroză tubulară acută, scăderea funcției renale și semne și simptome ale diabetului insipid nefrogenic (de exemplu, hipernatremia).

Efectul pemetrexed asupra colecțiilor lichidiene, cum sunt revărsatele pleurale sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază 2, efectuat cu pemetrexed la 31 de pacienți cu tumori solide și colecții lichidiene stabile, a arătat că nu este nicio diferență între concentrațiile plasmatice normalizate cu doza sau a valorilor clearance-ului pentru pemetrexed, în comparație cu pacienții care nu prezintă colecții lichidiene. Astfel, drenarea acestor colecții lichidiene înainte de administrarea pemetrexed trebuie luată în considerare, dar poate să nu fie necesară.

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

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

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

Pemetrexed poate avea efecte genetice dăunătoare. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să nu procreze în cursul tratamentului și timp de până la 3 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abținere. 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 contracepție eficientă în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de 6 luni după terminarea acestuia (vezi pct. 4.6).

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

La pacienții care au efectuat radioterapie cu câteva săptămâni sau ani înainte de tratament, 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 nemodificat 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. Administrarea concomitentă cu pemetrexed trebuie făcută cu prudență.

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

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 la 79 ml/minut), 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, precum 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 administrării 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 prezintă metabolizare hepatică limitată. Rezultatele studiilor *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că nu se anticipează ca pemetrexed să determine o inhibiție, semnificativă din punct de vedere clinic, a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor medicamentelor citotoxice:

Din cauza riscului trombotic crescut la pacienții cu neoplazii, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intraindividuală 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 vii atenuate (cu excepția celui împotriva febrei galbene, la care este contraindicată utilizarea concomitentă) - risc de boală sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la persoanele care au deja imunosupresie prin boala lor de bază. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă este disponibil (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/Contracepția la femei și bărbați

Pemetrexed poate determina efecte genotoxice. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de până la 6 luni după terminarea acestuia. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficace 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, similar altor antimetaboliți, pemetrexed determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în cursul sarcinii cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, după atenta evaluare 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

Din cauza 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. Cu toate acestea, s-a raportat că pemetrexed poate să determine fatigabilitate. În consecință, pacienții trebuie avertizați să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje dacă apare această reacție.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cursul tratamentului cu pemetrexed, administrat atât în monoterapie, cât și în asociere, sunt: supresie medulară, manifestată prin anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie și toxicitate gastro-intestinală manifestată prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație, faringită, mucozită și stomatită. Alte reacții adverse includ toxicitate renală, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, alopecie, fatigabilitate, deshidratare, erupție cutanată, infecție/sepsis și neuropatie. Rar, s-au raportat sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

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

Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse de orice grad indiferent de relația de cauzalitate din studiile pivot: JMEI (Pemetrexed comparativ cu Docetaxel), JMDB (Pemetrexed și Cisplatină comparativ cu GEMZAR și Cisplatină), JMCH (Pemetrexed și Cisplatină comparativ cu Cisplatină), JMEN și PARAMOUNT (Pemetrexed și terapie suportivă optimă comparativ cu Placebo și terapie suportivă optimă și din perioada de după punerea pe piață.

Clasa de Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestații	Infecție ^a Faringită	Sepsis ^b			Dermo-hipodermite	

Clasa de Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Scădere a valorii hemoglobinei	Neutropenie febrilă Scădere a numărului trombocitelor	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Șoc anafilactic		
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos		Disgeuzie Neuropatie periferică motorie Neuropatie periferică senzitivă Amețeli	Accident vascular cerebral Accident vascular cerebral ischemic Hemoragie intracraniană			
Tulburări oculare		Conjunctivită Xeroftalmie Lăcrimare în exces Keratoconjunctivită sicca Edem palpebral Boli ale 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 Pneumonită interstițială ^{bd}			

Clasa de Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diaree Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie gastro-intestinală Perforație intestinală Esofagită Colită ^e			
Tulburări hepatobiliare		Valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei		Hepatită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Exfoliere cutanată	Hiperpigmentare Prurit Eritem polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigoid Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulită Dermatită Eczemă Prurigo	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creatininemi e crescută ^e	Insuficiență renală Rată de filtrare glomerulară scăzută				Diabet insipid nefrogen Necroză tubulară renală

Clasa de Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Pirexie Durere Edem Durere toracică Inflamație la nivelul mucoaselor				
Investigații diagnostice		Valori serice crescute ale gama-glutamiltransferrazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen de rebound		

^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 inferioare

Raportarea reacțiilor adverse

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 direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, analogi ai acidului folic, codul ATC: L01BA04

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

Mecanism de acțiune

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.

Eficacitate clinică

Mezoteliom

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu - orb, de fază 3, cu pemetrexed administrat concomitent cu cisplatină comparativ cu 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, semnificativă clinic, față de pacienții cărora nu li s-a administrat decât cisplatină.

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

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

Parametrul de eficacitate	Pacienți randomizați și tratați		Pacienți cu suplimentare completă	
	Pemetrexed/ Cisplatină (N = 226)	Cisplatină (N = 222)	Pemetrexed/ Cisplatină (N = 168)	Cisplatină (N = 163)
Supraviețuirea generală mediană (luni) (Î 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 a testului Log Rank ^a	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (Î 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 a testului Log Rank* ^a	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (Î 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 a testului Log Rank* ^a	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns** ^b (Î 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 a testului exact Fisher* ^a	< 0,001		< 0,001	

Prescurtare: Î = interval de încredere

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

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

O ameliorare semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în brațul de tratament cu pemetrexed/cisplatină (212 pacienți) față de brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți) a fost demonstrată utilizând scala de Simptome pentru Cancerul Pulmonar. 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 tratat cu 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 doză de 500 mg/m² a fost studiat în monoterapie la 64 pacienți fără chimioterapie anterioară cu mezoteliom pleural malign. Rata generală de răspuns a fost 14,1%.

NSCLC, linia a doua de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 cu pemetrexed comparativ cu docetaxel la pacienții cu NSCLC (cancer 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 în intenție de tratament, n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (populația în intenție de tratament, n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a fost în favoarea pemetrexed față de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n = 399, 9,3 față de 8,0 luni, RR ajustat = 0,78; Î 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; Î 95% = 1,08 - 2,26, p = 0,018). Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subgrupurilor histologice.

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

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Timpul de supraviețuire (luni)	(n = 283)	(n = 288)

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

Prescurtări: Î = interval de încredere; RR = risc relativ; ITT = intenție de tratament; N = mărimea totală a populației.

NSCLC, prima linie de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 care a evaluat pemetrexed administrat concomitent cu cisplatină comparativ cu gemcitabină administrată concomitent cu cisplatină la pacienți cu cancer 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 administrat concomitent cu cisplatină (populația în intenție de tratament [ITT] n = 862) a atins criteriul de evaluare principal și a avut o eficacitate similară gemcitabinei administrat concomitent cu cisplatină (ITT n = 863) asupra supraviețuirii generale (risc relativ ajustat 0,94; Î 95% 0,84-1,05). Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacității primare s-a bazat pe populația ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilității criteriilor finale de evaluare a eficacității pentru populația care s-a calificat pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacității utilizând populația PQ sunt concordante cu analizele pentru populația ITT și susțin non-inferioritatea asocierii AC față de GC. Supraviețuirea fără progresie (SFP) și rata generală de răspuns au fost similare între brațele de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed administrat concomitent cu cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină administrat concomitent cu cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; Î 95% 0,94 - 1,15) și rata generală de răspuns a fost 30,6% (Î 95% 27,3 - 33,9) pentru pemetrexed administrat concomitent cu cisplatină față de 28,2% (Î 95% 25,0 - 31,4) pentru gemcitabină administrat concomitent cu cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parțial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienți au fost selectați aleatoriu pentru evaluare). Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a demonstrat diferențe semnificative statistic asupra supraviețuirii în funcție de brațul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

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

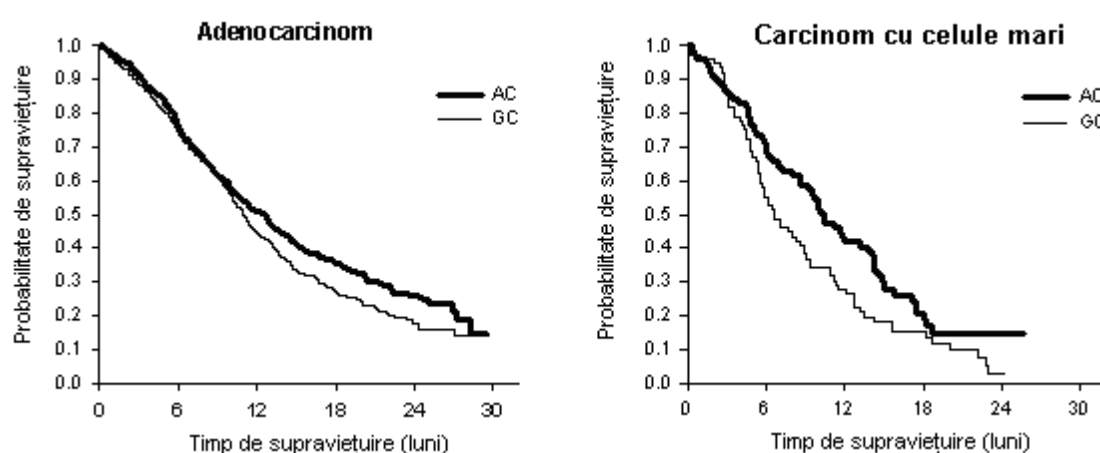
Populația ITT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (ÎÎ 95%)				Risc relativ ajustat (RR) (ÎÎ 95%)	Superioritatea valorii p
	Pemetrexed + Cisplatină		Gemcitabină + Cisplatină			
Populația ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 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

Prescurtări: 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



Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic al profilului de siguranță al pemetrexed administrat concomitent cu 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 medicamente pe bază de fier (4,3% față de 7,0%, $p = 0,021$).

NSCLC, tratament de întreținere

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de fază 3 (JMEN), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu pemetrexed administrat concomitent cu cel mai bun tratament de susținere (best supportive care, BSC) ($n = 441$) cu cea a placebo plus BSC ($n = 222$) la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiu IIIB) sau metastazat (stadiul IV) a căror afecțiune nu a progresat după 4 cicluri de tratament cu dublete de primă linie conținând cisplatină sau carboplatină în asociere cu gemcitabină, paclitaxel sau docetaxel. Nu a fost inclus tratamentul de primă linie cu dublet conținând pemetrexed. Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Pacienților li s-a administrat 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. Pacienților li s-a administrat 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%) au primit ≥ 6 cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4%) a primit ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

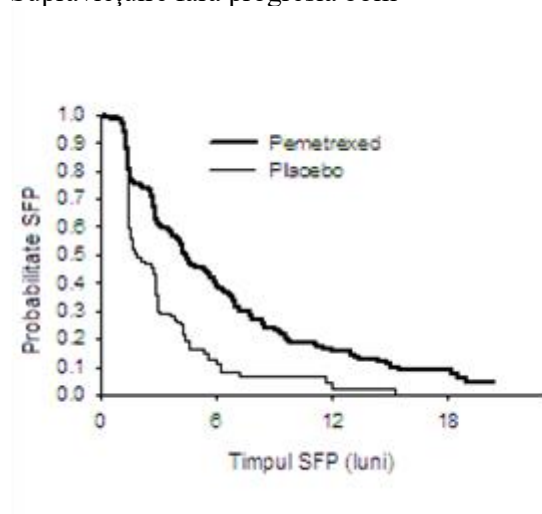
Studiul și-a atins obiectivul primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed față de cel tratat cu placebo (n = 581, populație supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, Î 95%: 0,49 - 0,73, p < 0,00001). Evaluarea independentă a examinărilor computer-tomograf ale pacienților a confirmat datele obținute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a OS (overall survival, supraviețuire generală) pentru populația generală (n = 663) a fost de 13,4 luni pentru brațul de studiu cu pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,79 (Î 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, Î 95%: 0,37-0,60, p = 0,00001). Valoarea mediană a supraviețuirii generale (OS) la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 481) a fost de 15,5 luni pentru brațul cu pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,70, Î 95%: 0,56-0,88, p = 0,002). Valoarea mediană a supraviețuirii generale (OS), incluzând faza de inducție, la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă a fost de 18,6 luni pentru brațul pe pemetrexed și de 13,6 luni pentru placebo (risc relativ = 0,71, Î 95%: 0,56-0,88, p = 0,002). Rezultatele pe SFP și OS la pacienții cu histologie celulară scuamoasă a sugerat că pemetrexed nu are niciun avantaj față de placebo.

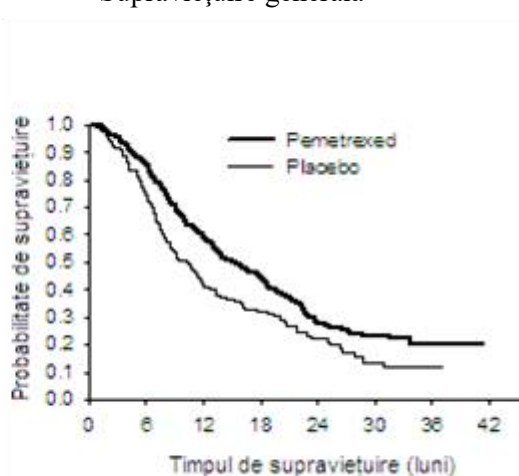
Nu s-au observat diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subtipurilor histologice.

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

Supraviețuire fără progresia bolii



Supraviețuire generală



PARAMOUNT

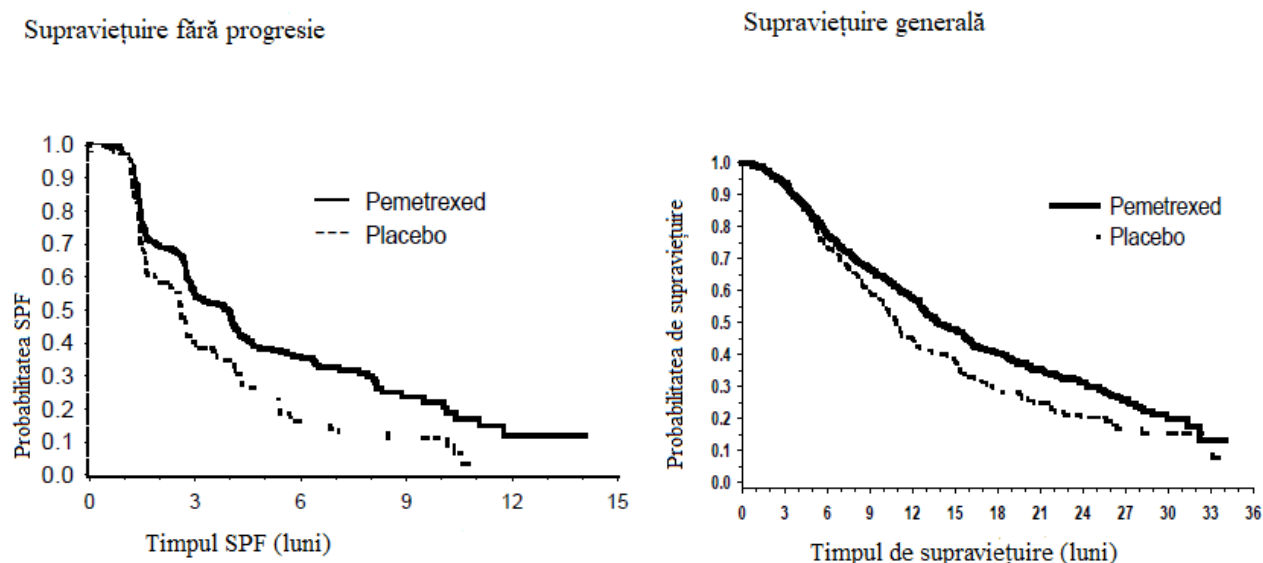
Studiul multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3 (PARAMOUNT) a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed plus cea mai bună asistență suportivă (n = 180) la pacienți cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastatic (Stadiu IV) de alt tip histologic decât cel predominant cu celule scuamoase care nu a progresat după 4 cicluri de tratament de primă linie reprezentat de asocierea: pemetrexed cu cisplatină. Din 939 de pacienți tratați cu pemetrexed în asociere cu cisplatină, 539 de pacienți au fost repartizați randomizat să li se administreze tratamentul de întreținere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienții repartizați randomizat 44,9 % au avut un răspuns complet/parțial și 51,9 % au înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu pemetrexed și cisplatină. Pacienții repartizați randomizat la tratamentul de întreținere a fost necesar să fi avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Timpul median de la inițierea

tratamentului cu pemetrexed în asociere cu inducție cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreținere a fost de 2,96 luni atât pe brațul pemetrexed cât și pe brațul tratat cu placebo. Pacienților repartizați randomizat li s-a administrat 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%) au finalizat ≥ 6 cicluri de întreținere cu pemetrexed reprezentând cel puțin 10 cicluri totale de pemetrexed.

Studiul a îndeplinit criteriul de evaluare primar și a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP în brațul tratat cu pemetrexed față de brațul cu placebo ($n = 472$, populație revizuită independent; respectiv mediana la 3,9 și 2,6 luni) (rata de risc = 0,64, 95% $\hat{I}\hat{I} = 0,51-0,81$, $p = 0,0002$). 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 primă linie constând în inducție cu pemetrexed plus cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru brațul cu pemetrexed și 5,6 luni pentru brațul cu placebo (rata de risc = 0,59% 95% $\hat{I}\hat{I} = 0,47-0,74$).

Ulterior inducției cu pemetrexed plus cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost superior din punct de vedere statistic față de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni versus 11,0 luni, rata de risc = 0,78, 95% $\hat{I}\hat{I} = 0,64-0,96$, $p = 0,0195$). La momentul acestei analize finale a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienți erau în viață sau au decedat în perioada de urmărire în brațul tratat cu pemetrexed comparativ cu 21,7% în brațul cu placebo. Efectul relativ al tratamentului cu pemetrexed a fost coerent pe plan intern în subgrupuri (inclusive stadiul bolii, reacția la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate SG și SFP. Ratele de supraviețuire de 1 an și 2 ani pentru pacienții tratați cu pemetrexed au fost de 58% respectiv 32% comparativ cu 45% și 21% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. De la începutul terapiei de inducție de primă linie cu pemetrexed plus cisplatină, mediana SG a pacienților a fost 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed și 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc = 0,78, 95% $\hat{I}\hat{I} = 0,64 - 0,96$). 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 a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință ce conține pemetrexed la 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 în monoterapie au fost evaluate la 426 pacienți cu neoplazii cu diferite tumori solide, în doze de la 0,2 la 838 mg/m² perfuzate în decurs de 10 minute.

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 excretat activ pe calea OAT3 (organic anion transporter 3 – transportorul organic anionic 3). Clearance-ul sistemic total al pemetrexed este de 91,8 ml/minut iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3,5 ore la pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei 90 ml/minut). Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %.

Linearitate/non-linearitate

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

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influențate de administrarea concomitentă de cisplatină. Suplimentele de acidul folic administrate pe cale orală și vitamina B12 administrată intramuscular nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Administrarea pemetrexed la șoareci masculi a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere caracterizată prin rată redusă a fertilității și atrofie testiculară. Într-un studiu de administrare timp de 9 luni în bolus intravenos efectuat la câini din rasa beagle s-au observat modificări testiculare (degenerare/necroză a epiteliului seminifer). Aceasta sugerează că pemetrexed poate să afecteze fertilitatea masculină. Fertilitatea feminină nu a fost investigată.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Trometamol (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's este incompatibil fizic cu solvenții care conțin calciu, incluzând soluția Ringer lactat și soluția Ringer. Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's conține trometamol ca și excipient. Trometamol este incompatibil cu cisplatina, rezultând în degradarea cisplatinei. Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente.

Liniile de perfuzare trebuie clătite înainte de administrarea de Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis:

2 ani

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă:

Atunci când este preparată direct, în conformitate cu instrucțiunile, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de pemetrexed nu conține conservanți antimicrobieni. Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite și soluției perfuzabile de pemetrexed utilizate au fost demonstrate pentru 36 ore în condiții de refrigerare (2°C – 8°C) și temperatura camerei (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 fie mai mari de 24 ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea/diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flaconul nedeschis:

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 de tip I cu dop din cauciuc și capsă cu sistem de siguranță, conținând pemetrexed 500 mg.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. În vederea administrării în perfuzie intravenoasă se impune utilizarea unei tehnici aseptice pentru reconstituire și diluare ulterioară a pemetrexed.

2. Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's 500 mg. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita eliberarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Pentru un flacon de 500 mg, reconstituirea se face cu 20 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), (fără conservant) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), (fără conservant), rezultând o soluție ce 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, iar osmolalitatea soluției reconstituite este între 560 și 630 mOsm/kg. Este necesară diluarea în continuare.
4. Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), (fără conservant) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %), (fără conservant) și se administrează în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's conține excipientul trometamol. Trometamol este incompatibil cu cisplatina, determinând degradarea acesteia. Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente. Liniile de perfuzare intravenoase trebuie spălate înainte de administrarea Pemetrexed ditrometamină Dr. Reddy's.
5. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie din policlorură de vinil căptușite cu poliolefine.
6. 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.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții pentru preparare și administrare

Ca și în cazul 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. 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

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, etaj 5, spațiul 1, sector 1,
București România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13960/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025