

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 25 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Fiecare flacon de 4 ml conține 100 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).  
Fiecare flacon de 20 ml conține 500 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).  
Fiecare flacon de 40 ml conține 1000 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 2,78 mg (0,12 mmol) sodiu.

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 50 mg propilenglicol.

Fiecare flacon de 4 ml conține 11,12 mg (0,5 mmol) sodiu per flacon, echivalentul a 0,6% (0,5 mmol) din doza maximă zilnică de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Fiecare flacon de 4 ml conține 200 mg propilenglicol.

Fiecare flacon de 20 ml conține 55,6 mg (2,4 mmol) sodiu per flacon, echivalentul a 3% din doza maximă zilnică de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Fiecare flacon de 20 ml conține 1000 mg propilenglicol.

Fiecare flacon de 40 ml conține 111,2 mg (4,8 mmol) sodiu per flacon, echivalentul a 6% din doza maximă zilnică de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Fiecare flacon de 40 ml conține 2000 mg propilenglicol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galben sau galben-verzuie.

Soluție practic lipsită de particule.

pH-ul concentratului este 8,0 – 9,0

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Mezoteliom pleural malign

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

#### Cancer pulmonar fără celule mici

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

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

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

Acest medicament este indicat pentru administrare numai la adulți.

### 4.2 Doze și mod de administrare

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

#### Doze

##### *Pemetrexed Sandoz în asociere cu cisplatină*

Doza recomandată de pemetrexed este 500 mg/m<sup>2</sup> (suprafață corporală), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m<sup>2</sup> (suprafață corporală) perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei cu 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 dozare).

##### *Pemetrexed Sandoz în monoterapie*

La pacienții tratați pentru cancer pulmonar fără celule mici după chimioterapie anterioară, doza recomandată de pemetrexed este 500 mg/m<sup>2</sup> (suprafață corporală), 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 de administrarea de pemetrexed, în ziua administrării și în următoarea zi. Corticosteroidul trebuie să fie echivalent cu 4 mg dexametazonă, administrată oral, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Pentru a reduce toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimente de vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienților 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 vitamina B<sub>12</sub> (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B<sub>12</sub> 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 numărătoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei cure de chimioterapie, 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  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.

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

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  $\leq 3$  ori decât limita superioară a valorilor normale. Sunt acceptabile fosfataza alcalină, AST și ALT  $\leq 5$  ori decât limita superioară a valorii normale 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 maximumul toxicității non-hematologice din ciclul precedent al terapiei. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. După recuperare, reluarea tratamentului trebuie efectuată cu doze ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru Pemetrexed Sandoz utilizat în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

<b>Tabelul 1. Tabel pentru ajustarea dozelor de pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și de cisplatină - toxicitate hematologică</b>	
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 $< 50000/\text{mm}^3$ indiferent de valoarea minimă a NAN	75% din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Număr minim de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$ însoțit de sângerare <sup>a</sup> , indiferent de valoarea minimă a NAN	50% din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)

<sup>a</sup> Aceste criterii corespund definiției sângerării de grad  $\geq 2$  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  $\geq 3$  (excluzând neurotoxicitatea), administrarea Pemetrexed Sandoz 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 ajustarea dozelor de pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și de cisplatină - toxicitate non-hematologică<sup>a, b</sup>**

	<b>Doza de pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza de cisplatină (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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

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

<sup>b</sup> 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 ajustare a dozelor de pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și de cisplatină - neurotoxicitate**

<b>CTC<sup>a</sup> Grade</b>	<b>Doza de pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza de Cisplatină (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% din doza anterioară	100% din doza anterioară
2	100% din doza anterioară	50% din doza anterioară

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

Tratamentul cu pemetrexed Sandoz trebuie întrerupt după 2 scăderi succesive ale dozelor un pacient prezintă orice toxicitate hematologică sau non-hematologică de grad 3 sau 4, sau trebuie întrerupt imediat dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

#### *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 nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și cancer pulmonar 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)

Pemetrexedul se elimină în principal nemodificat, prin excreție renală. În studiile clinice, pacienții cu clearance al creatininei  $\geq 45$  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 pemetrexedului 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 pemetrexedului. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cum ar fi bilirubină > 1,5 ori limita superioară a valorii normale și/sau transaminaze > 3,0 ori limita superioară a valorii normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau > 5,0 ori limita superioară a valorii normale (în cazul prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

#### Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă după diluare.

Pentru precauții necesare în vederea manipulării sau administrării Pemetrexed Sandoz, vezi pct. 6.6.

Pemetrexed Sandoz trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului 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 cu vaccin împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pemetrexedul poate să deprime funcția măduvei osoase, cu manifestări precum: neutropenie, trombocitopenie și anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei mielosupresia este forma de toxicitate care impune limitarea dozei. Pacienții trebuie monitorizați privind depistarea mielosupresiei în cursul terapiei, iar pemetrexedul nu trebuie administrat pacienților până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu a revenit la  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar numărul de trombocite nu a revenit la  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. 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 B<sub>12</sub> s-au raportat toxicitate mai 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 instruiți să ia acid folic și vitamina B<sub>12</sub> 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/min. În consecință, nu este recomandată utilizarea pemetrexedului la pacienții cu clearance al creatininei < 45 ml/min (vezi pct. 4.2).

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

ibuprofenul și acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) în intervalul de 2 zile de dinainte de administrarea de pemetrexed, în ziua administrării 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 cu 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 sau hipertensiune arterială sau diabet preexistent. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei de după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor diabetului insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

Efectul colecțiilor lichidiene, cum sunt revărsatele pleurale sau ascita, asupra pemetrexedului nu este complet definit. Un studiu de fază II, 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, trebuie luată în considerare drenarea acestor colecții lichidiene înainte de administrarea pemetrexedului, dar poate să nu fie necesară.

Din cauza toxicității gastro-intestinale a pemetrexedului 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 pemetrexedul 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).

Pemetrexedul 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 6 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abținere. Datorită posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să determine infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea de spermă înainte de începerea tratamentului.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze contracepție eficientă în timpul tratamentului cu pemetrexed (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 săptămâni sau ani în urmă, au fost raportate cazuri de reparație a leziunilor post-iradiere.

Pemetrexed Sandoz 100 mg (flacon cu 4 ml):

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe flacon, adică se poate spune că „practic nu conține sodiu”. Acest medicament conține 200 mg propilenglicol în fiecare flacon.

Pemetrexed Sandoz 500 mg (flacon cu 20 ml):

Acest medicament conține 55,6 mg sodiu în fiecare flacon, echivalentul a 3% din doza maximă zilnică de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult. Acest medicament conține 1000 mg propilenglicol în fiecare flacon.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg (flacon cu 40 ml):

Acest medicament conține 111,2 mg sodiu în fiecare flacon, echivalentul a 6% din doza maximă zilnică de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult. Acest medicament conține 2000 mg propilenglicol în fiecare flacon.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

Administrarea concomitentă a altor substanțe secretate tubular (de exemplu, probenecid, penicilină) poate determina întârzierea clearance-ului pemetrexedului. Administrarea concomitentă cu pemetrexed trebuie făcută cu prudență. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie atent monitorizat.

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

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

În absența datelor cu privire la interacțiunea potențială cu AINS ce au timp de înjumătățire plasmatică mai îndelungat, precum piroxicam și rofecoxib, administrarea concomitentă a acestora cu pemetrexed, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, trebuie întreruptă cu cel puțin 5 zile înainte, în ziua administrării și timp de cel puțin 2 zile după administrarea de pemetrexed (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară administrarea concomitentă de AINS, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea toxicității, în special mielosupresie și toxicitate gastro-intestinală.

Pemetrexedul prezintă metabolizare hepatică limitată. Rezultatele studiilor *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că nu se anticipează ca pemetrexedul 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 anticoagulatele orale și chimioterapia antineoplazică necesită o intensificare a monitorizării INR-ului (International Normalised Ratio), dacă se decide tratarea pacientului cu anticoagulate orale.

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

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Contracepția la femei și bărbați

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pemetrexed. Pemetrexedul poate determina efecte genotoxice. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să nu procreze în cursul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Sunt recomandate măsurile contraceptive sau abținerea.

### Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea de pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, similar altor antimetaboliți, pemetrexedul 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). Pemetrexedul 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 pemetrexedul 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. Totuși, s-a raportat că pemetrexedul poate să determine fatigabilitate. În consecință, pacienții trebuie avertizați să nu conducă autovehicule și să nu 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 transaminazelor, alopecie, fatigabilitate, deshidratare, erupție cutanată, infecție/sepsis și neuropatie. Rar, s-au înregistrat sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

#### Prezentarea tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și severitatea reacțiilor adverse raportate la > 5 % din 168 pacienți cu mezoteliom care au fost randomizați pentru a li se administra cisplatină și pemetrexed precum și la 163 pacienți cu mezoteliom randomizați pentru a li se administra cisplatină în monoterapie. În ambele brațe de tratament, pacienților cărora nu li s-a administrat chimioterapie anterioară, li s-a administrat suplimentare completă cu acid folic și vitamina B<sub>12</sub>.

Estimarea frecvenței: 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 din rapoarte spontane).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă*	Pemetrexed/ Cisplatină (N = 168)		Cisplatină (N = 163)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Număr scăzut de neutrofile/granulocite	56,0	23,2	13,5	3,1
		Număr scăzut de leucocite	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobină scăzută	26,2	4,2	10,4	0,0
		Număr scăzut de trombocite	23,2	5,4	8,6	0,0
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Deshidratare	6,5	4,2	0,6	0,6
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie senzitivă	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecvente	Disgeuzie	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită	5,4	0,0	0,6	0,0

Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vărsături	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatită/ Faringită	23,2	3,0	6,1	0,0
		Greață	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Constipație	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecvente	Dispepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupecie cutanată	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Creștere valorilor creatininei	10,7	0,6	9,8	1,2
		Clearance al creatininei scăzut**	16,1	0,6	17,8	1,8
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	47,6	10,1	42,3	9,2

\* A se vedea CTC versiunea 2 ale Institutului Național al Cancerului (NCI) pentru fiecare grad de toxicitate cu excepția termenului „clearance al creatininei scăzut”

\*\* Care este derivat din termenul „alte tulburări renale/genito-urinare”

\*\*\*Conform CTC ale Institutului Național al Cancerului (v2.0, NCI 1998), tulburările gustului și alopecia trebuie raportate ca fiind numai de gradul 1 sau 2.

Pentru tabelul de mai sus, s-a folosit un prag de 5 % pentru includerea tuturor reacțiilor adverse despre care raportorul a considerat posibilă relația cu pemetrexed și cisplatină.

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC și care a fost raportată în intervalul  $\geq 1\%$  și  $\leq 5\%$  din pacienții care au fost randomizați să li se administreze cisplatină și pemetrexed include: insuficiență renală, infecție, febră, neutropenie febrilă, valori crescute ale AST, ALT și GGT, urticarie și dureri toracice.

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC care a fost raportată la  $< 1\%$  din pacienții care au fost randomizați să li se administreze cisplatină și pemetrexed include aritmie și neuropatie motorie.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și severitatea reacțiilor adverse care au fost raportate la  $> 5\%$  din 265 pacienți randomizați să li se administreze pemetrexed în monoterapie cu suplimentare de acid folic și vitamină B<sub>12</sub> și din 276 pacienți randomizați să li se administreze docetaxel în monoterapie. Toți pacienții au fost diagnosticați cu cancer pulmonar fără celule mici, local avansat sau metastazat și li s-a administrat anterior chimioterapie.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă*	Pemetrexed (N = 265)		Docetaxel (N = 276)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Număr scăzut de granulocite/neutrofile	10,9	5,3	45,3	40,2
		Număr scăzut de leucocite	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobină scăzută	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecvente	Număr scăzut de trombocite	8,3	1,9	1,1	0,4
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vărsături	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatită/ Faringită	14,7	1,1	17,4	1,1
		Greață	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frecvente	Constipație	5,7	0,0	4,0	0,0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor ALT (GPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Creștere a valorilor AST (GOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată/ descuamare	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecvente	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frecvente	Febră	8,3	0,0	7,6	0,0

\* A se vedea CTC versiunea 2, Institutului Național al Cancerului pentru fiecare grad de toxicitate.

\*\* Conform CTC ale Institutului Național al Cancerului (v2.0, NCI 1998), alopecia trebuie raportată ca fiind doar de gradul 1 sau 2.

Pentru tabelul de mai sus s-a folosit un prag de 5 % pentru includerea tuturor reacțiilor adverse r pe care raportorul le-a considerat în posibilă relație cu pemetrexed.

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC care a fost raportată în intervalul  $\geq 1\%$  și  $\leq 5\%$  din pacienții care au fost randomizați să li se administreze pemetrexed include: infecție fără neutropenie, neutropenie

febrilă, reacție alergică/hipersensibilitate, creștere a creatininei, neuropatie motorie, neuropatie senzorială, eritem polimorf și durere abdominală.

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC care a fost raportată la < 1 % din pacienții care au fost randomizați să li se administreze pemetrexed include aritmii supraventriculare.

Toxicitatea relevantă clinic de grad 3 și grad 4 exprimată prin modificări ale analizelor de laborator a fost similară la rezultatele integrate din trei studii de faza 2 cu pemetrexed în monoterapie (n = 164) și din studiul de faza 3, descris mai sus, cu pemetrexed în monoterapie, cu excepția neutropeniei (12,8 % față de, respectiv, 5,3 %) și a creșterii alanin-aminotransferazei (ALT) (15,2 % față de, respectiv, 1,9 %). Aceste diferențe s-au datorat, probabil, deosebirilor dintre populațiile de pacienți, deoarece studiile de faza 2 au inclus atât pacienți fără chimioterapie anterioară precum și pacienți cu cancer mamar, cu tratament anterior intensiv, cu metastaze hepatice preexistente și/sau cu teste ale funcției hepatice anormale la momentul inițial.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și severitatea reacțiilor adverse considerate ca având o posibilă legătură cu medicația din studiu și care au fost raportate la > 5% din 839 pacienți cu NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer = cancer pulmonar fără celule mici) randomizați să li se administreze cisplatină și pemetrexed și din 830 pacienți cu NSCLC randomizați să li se administreze cisplatină și gemcitabină. Tuturor pacienților li s-a administrat medicația de studiu ca tratament inițial al NSCLC local avansat sau metastazat și la ambele grupuri de tratament s-a administrat suplimente de acid folic și vitamina B<sub>12</sub>.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă**	Pemetrexed/ Cisplatină (N = 839)		Gemcitabină/ Cisplatină (N = 830)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Hemoglobină scăzută	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Număr scăzut de neutrofile/granulocite	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Număr scăzut de leucocite	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Număr scăzut de trombocite	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie senzitivă	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Disgeuzie	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vărsături	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Constipație	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatită/ Faringită	13,5	0,8	12,4	0,1

		Diaree fără colostomie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Frecvente	Dispepsi Pirozis	5,2	0,1	5,9	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Frecvente	Erupție cutanată/ descuamare	6,6	0,1	8,0	0,5
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Creștere a creatininemiei	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	42,7	6,7	44,9	4,9

\* Valorile  $p < 0,05$  comparând pemetrexed/cisplatină cu gemcitabină/cisplatină, prin folosirea testului Fisher Exact.

\*\* A se vedea CTC (v2.0, NCI 1998) ale Institutului Național al Cancerului pentru fiecare grad de toxicitate.

\*\*\*Conform CTC ale Institutului Național al Cancerului (v2.0, NCI 1998), tulburările gustului și alopecia trebuie raportate ca fiind doar de gradul 1 sau 2.

Pentru tabelul de mai sus, s-a folosit un prag de 5% pentru includerea tuturor reacțiilor adverse pe care raportorul le-a considerat în posibilă relație cu pemetrexed și cisplatină.

Toxicitatea relevantă clinic, care a fost raportată în intervalul  $\geq 1\%$  și  $\leq 5\%$  dintre pacienții care au fost randomizați să li se administreze cisplatină și pemetrexed, include: creșteri ale AST, creșteri ale ALT, infecție, neutropenie febrilă, insuficiență renală, pirexie, deshidratare, conjunctivită și scăderi ale clearance-ului creatininei.

Toxicitatea relevantă clinic care a fost raportată la  $< 1\%$  dintre pacienții care au fost randomizați să li se administreze cisplatină și pemetrexed include: creșteri ale GGT, dureri toracice, aritmii și neuropatie motorie.

Toxicitatea relevantă clinic în funcție de sex a fost similară cu cea din populația generală la pacienții la care s-a administrat pemetrexed și cisplatină.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și severitatea reacțiilor adverse considerate a fi posibil legate de medicamentele în studiu și care au fost raportate la  $> 5\%$  din cei 800 de pacienți care au fost repartizați aleatoriu să li se administreze pemetrexed în monoterapie și 402 pacienți repartizați aleatoriu să li se administreze placebo în perioada de întreținere cu pemetrexed în monoterapie (JMEN: N = 663) sau să continue tratamentul de întreținere cu pemetrexed (PARAMOUNT: N = 539). Toți pacienții au fost diagnosticați cu NSCLC stadiul IIIB sau IV și li s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de platină. Pacienților din ambele brațe de studiu li s-a administrat suplimente cu acid folic și vitamina B<sub>12</sub>.

	Frecvență*	Reacția adversă**	Pemetrexed*** (N = 800)	Placebo*** (N = 402)
--	------------	-------------------	----------------------------	-------------------------

Clasificare pe aparate, sisteme și organe			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Hemoglobină scăzută	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frecvente	Număr scăzut de leucocite	5,8	1,9	0,7	0,2
		Număr scăzut de neutrofile	8,4	4,4	0,2	0,0
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie senzitivă	7,4	0,6	5,0	0,2
Tulburări gastro- intestinale	Foarte frecvente	Greață	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frecvente	Vărsături	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucozită/ Stomatită	6,8	0,8	1,7	0,0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor ALT (GPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Creștere a valorilor AST (GOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată/ descuamare	8,1	0,1	3,7	0,0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frecvente	Durere	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edeme	5,6	0,0	1,5	0,0
Tulburări renale	Frecvente	Tulburări renale****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abrevieri: ALT = alanin aminotransferază; AST = aspartat aminotransferază; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event (criteriile de terminologie comună pentru reacții adverse); NCI = National Cancer Institute (Institutul Național al Cancerului); GOT = transaminază glutamic-oxalacetică serică; SGPT = transaminază glutamat-piruvat serică.

\*Definirea frecvenței: Foarte frecvente -  $\geq 10\%$ ; Frecvente -  $> 5\%$  și  $< 10\%$ . Pentru tabelul de mai sus, s-a folosit un prag de 5 % pentru includerea tuturor reacțiilor adverse pe care raportorul le-a considerat în posibilă relație cu pemetrexed.

\*\*A se vedea criteriile CTCAE (versiunea 3.0, NCI 2003) pentru fiecare grad de toxicitate. Ratele de raportare sunt în concordanță cu versiunea 3.0 a CTCAE.

\*\*\*Tabelul cu reacțiile adverse integrate combină rezultatele studiului JMEN, cu tratament de întreținere cu pemetrexed (N=663) și ale studiului PARAMOUNT, de continuare a tratamentului de întreținere cu pemetrexed (N=539).

\*\*\*\*Termenul combinat include creștere a creatinemiei, scădere a ratei de filtrare glomerulară, insuficiență renală și reacții la nivel renal/genitourinar-altele.

Toxicitatea CTC clinic relevantă, de orice grad, care a fost raportată în intervalul  $\geq 1\%$  și  $\leq 5\%$  dintre pacienții care au fost randomizați să li se administreze pemetrexed, include: neutropenie febrilă, infecție, scădere a numărului de trombocite, diaree, constipație, alopecie, prurit, febră (în absența neutropeniei), afectare a suprafeței oculare (inclusiv conjunctivită), secreție lacrimală în exces, amețeli și neuropatie motorie.

Toxicitatea CTC relevantă clinic care a fost raportată la  $< 1\%$  dintre pacienții care au fost randomizați să li se administreze pemetrexed include: reacții alergice/de hipersensibilitate, eritem polimorf, aritmie supraventriculară și embolie pulmonară.

A fost evaluată siguranța pentru pacienții repartizați aleatoriu să li se administreze pemetrexed (N = 800). Incidența reacțiilor adverse a fost evaluată la pacienți cărora li s-au administrat  $\leq 6$  cicluri de pemetrexed pentru menținere (N = 519) și a fost comparată cu a pacienților cărora li s-a administrat  $> 6$  cicluri de pemetrexed (N = 281). Creșterile incidenței reacțiilor adverse (de toate gradele) au fost observate la o expunere mai îndelungată. O creștere semnificativă a incidenței unei posibile neutropenii de grad 3/4 în relaționată cu medicația de studiu, a fost observată după o expunere prelungită la pemetrexed ( $\leq 6$  cicluri: 3,3%,  $> 6$  cicluri: 6,4%:  $p=0,046$ ). Nu au fost observate în cazul expunerii prelungite diferențe semnificative statistic între reacțiile adverse de grad 3/4/5.

În cursul studiilor clinice cu pemetrexed, evenimentele cardiovasculare și cerebrovasculare grave, incluzând infarct miocardic, angină pectorală, accident vascular cerebral și atac ischemic tranzitor, au fost raportate mai puțin frecvent și s-au produs de obicei atunci când pemetrexedul a fost administrat în asocieră cu alt medicament citotoxic. Cei mai mulți dintre pacienții la care s-au observat aceste evenimente au avut factori de risc cardio-vascular preexistenți.

În cursul studiilor clinice cu pemetrexed au fost raportate cazuri rare de hepatită, potențial grave.

În cursul studiilor clinice cu pemetrexed pancitopenia a fost raportată mai puțin frecvent.

În cursul studiilor clinice, la pacienții tratați cu pemetrexed, s-au raportat mai puțin frecvent cazuri de colită (incluzând sângerare intestinală sau rectală, uneori letală, perforație intestinală, necroză intestinală și tiflită).

În cursul studiilor clinice cu pemetrexed au fost raportate mai puțin frecvent cazuri de pneumonită interstițială cu insuficiență respiratorie, uneori letală.

La pacienții tratați cu pemetrexed au fost raportate mai puțin frecvent cazuri de edeme.

În cursul studiilor clinice cu pemetrexed a fost raportată mai puțin frecvent esofagita/esofagita de iradiere.

Sepsisul, uneori letal, a fost raportat frecvent în timpul studiilor clinice cu pemetrexed.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienți tratați cu pemetrexed, în timpul supravegherii după punerea pe piață:

Hiperpigmentarea a fost raportată frecvent.

Cazuri mai puțin frecvente de insuficiență renală au fost raportate la pemetrexed, în monoterapie sau în asociere cu alte chimioterapice (vezi pct. 4.4). Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate în timpul supravegherii după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută.

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de pneumonită de iradiere la pacienți care au făcut radioterapie înainte, în timpul sau după tratamentul cu pemetrexed (vezi pct. 4.4).

La pacienții care au efectuat anterior radioterapie, au fost raportate cazuri rare de reparație a leziunilor post-iradiere (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de ischemie periferică ce au condus uneori la necroză periferică.

Au fost raportate cazuri rare de maladii buloase, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, care au fost în câteva cazuri letale.

S-au raportat rar cazuri de anemie hemolitică autoimună la pacienții aflați în tratament cu pemetrexed.

Au fost raportate cazuri rare de șoc anafilactic.

Edemul eritematos, în special cel de membre inferioare, a fost raportat cu o frecvență necunoscută. Afecțiuni infecțioase sau ne-infecțioase ale dermului, hipodermului și/sau țesutului subcutanat au fost raportate cu frecvență necunoscută (ex.: hipodermită acută bacteriană, pseudocecelulită, dermatită).

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@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 managementul 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

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

Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexedul 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. Pemetrexedul este transportat în celulă atât de purtătorul de folat redus cât și de sistemele de transport membranare ale proteinelor care leagă foliații. Odată ajuns în celulă, pemetrexedul este rapid și eficient transformat în forme poliglutamam de către enzima folil-poliglutamam-sintetază. Formele poliglutamam 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.

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

#### 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 numai cisplatină.

În timpul studiului, în tratamentul pacienților a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic și vitamină B<sub>12</sub> 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 suplimente de acid folic și vitamina B<sub>12</sub> pe întregul parcurs al studiului (pacienți cu suplimentare completă). Rezultatele acestor analize ale eficacității sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos:

#### **Eficacitatea pemetrexedului plus cisplatină comparativ cu cisplatină în mezoteliomalele pleurale maligne**

	<b>Pacienți randomizați și tratați</b>		<b>Pacienți cu suplimentare completă</b>	
<b>Parametrul de eficacitate</b>	<b>Pemetrexed/ Cisplatină (N = 226)</b>	<b>Cisplatină (N = 222)</b>	<b>Pemetrexed/ Cisplatină (N = 168)</b>	<b>Cisplatină (N = 163)</b>

Supraviețuirea generală mediană (luni)	12,1	9,3	13,3	10,0
(Î 95%)	(10,0 - 14,4)	(7,8 - 10,7)	(11,4 - 14,9)	(8,4 - 11,9)
Valoarea p a testului Log Rank*	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni)	5,7	3,9	6,1	3,9
(Î 95%)	(4,9 - 6,5)	(2,8 - 4,4)	(5,3 - 7,0)	(2,8 - 4,5)
Valoarea p a testului Log Rank*	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni)	4,5	2,7	4,7	2,7
(Î 95%)	(3,9 - 4,9)	(2,1 - 2,9)	(4,3 - 5,6)	(2,2 - 3,1)
Valoarea p a testului Log Rank*	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(Î 95%)	(34,8 - 48,1)	(12,0 - 22,2)	(37,8 - 53,4)	(13,8 - 26,6)
Valoarea p a testului exact Fisher*	< 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. Pemetrexedul în doza de 500 mg/m<sup>2</sup> a fost studiat în monoterapie la 64 pacienți cu mezoteliom pleural malign, fără chimioterapie anterioară. Rata generală de răspuns a fost 14,1 %.

### NSCLC, linia a doua de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de faza 3, cu pemetrexed comparativ cu docetaxel la pacienții cu NSCLC 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 pemetrexedului 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 docetaxelului 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 pemetrexedului în cadrul subgrupurilor histologice.

Date clinice limitate dintr-un alt 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).

### Eficacitatea pemetrexedului comparat cu docetaxel la populația ITT cu NSCLC

	Pemetrexed	Docetaxel
<b>Timpul de supraviețuire (luni)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• Î 95% al medianei	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• RR	0,99	
• Î 95% al RR	(0,82-1,20)	
• Valoarea p de non-inferioritate (RR)	0,226	
<b>Supraviețuirea fără progresie (luni)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• RR (Î 95%)	0,97 (0,82-1,16)	
<b>Timpul până la eșecul tratamentului (TET - luni)</b>	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RR (Î 95%)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Răspunsul</b> (număr de pacienți calificați pentru evaluarea răspunsului)	(N = 264)	(N = 274)
• Rata de răspuns (%) (Î 95%)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Boală stabilă (%)	45,8	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 plus cisplatină comparativ cu gemcitabină plus cisplatină la pacienți cu cancer pulmonar avansat fără celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV), care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie, a demonstrat că pemetrexedul plus cisplatină (populația în intenție de tratament [ITT] n = 862) a atins criteriul final de evaluare principal și a avut o eficacitate similară gemcitabinei plus 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 principale, referitoare la eficacitate, 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.

Supraviețuirea fără progresie (SFP) și rata generală de răspuns au fost similare între brațele de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină plus

cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; ÎI 95% 0,94 - 1,15) și rata generală de răspuns a fost 30,6% (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 supraviețuirii generale a demonstrat diferențe semnificative statistic asupra supraviețuirii în funcție de histologie, vezi tabelul de mai jos.

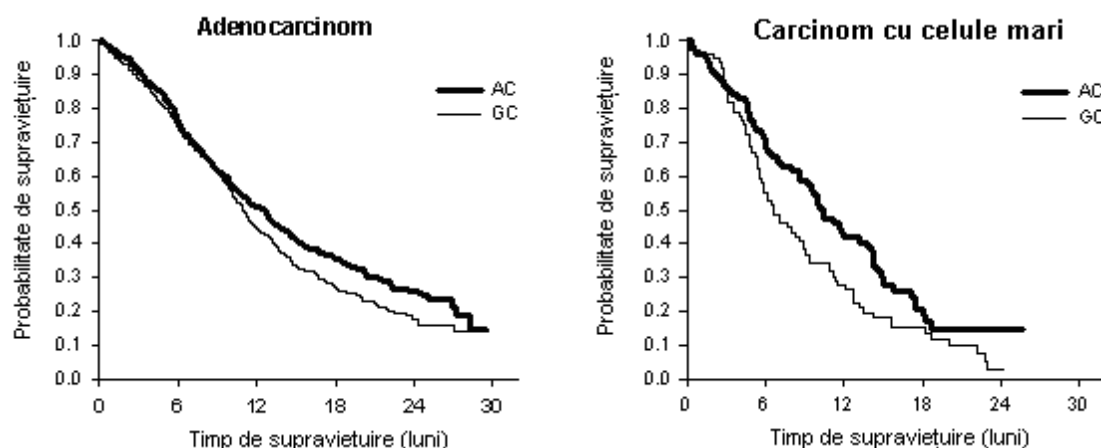
**Eficacitatea pemetrexed + cisplatină comparativ cu gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – Populația ITT și subgrupurile histologice**

Populația ITT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (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 <sup>a</sup> (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.

<sup>a</sup> 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**



AC = Pemetrexed + Cisplatină

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic al profilului de siguranță al pemetrexedului 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 eritrocitară (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/darbopoetină (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, tratament de întreținere

#### *JMEN*

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

Studiul și-a atins criteriul final de evaluare 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, ÎI 95%: 0,49 - 0,73,  $p < 0,00001$ ). Evaluarea independentă a examinărilor computer-tomograf ale pacienților a confirmat datele obținute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a SG (overall survival, 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,  $p = 0,01192$ ).

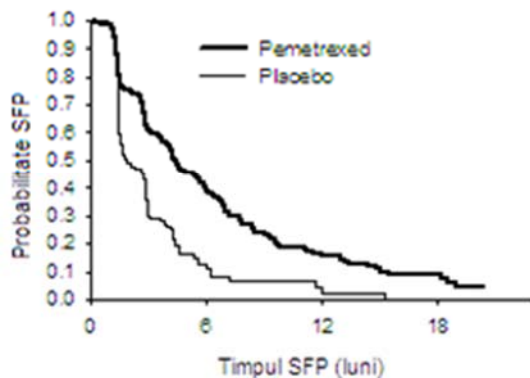
În concordanță cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă ( $n = 430$ , populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni 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 pemetrexedul nu are niciun avantaj față de placebo.

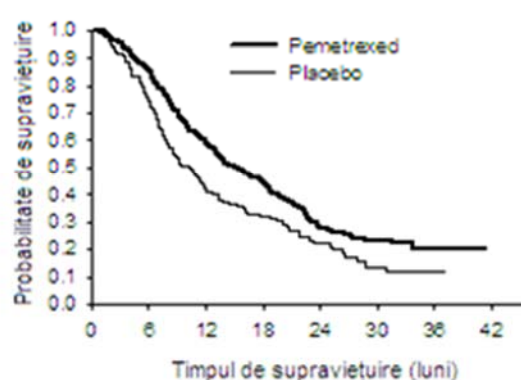
Nu s-au observat diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al pemetrexedului în cadrul subtipurilor histologice.

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

Supraviețuire fără progresia bolii



Supraviețuire generală



### PARAMOUNT

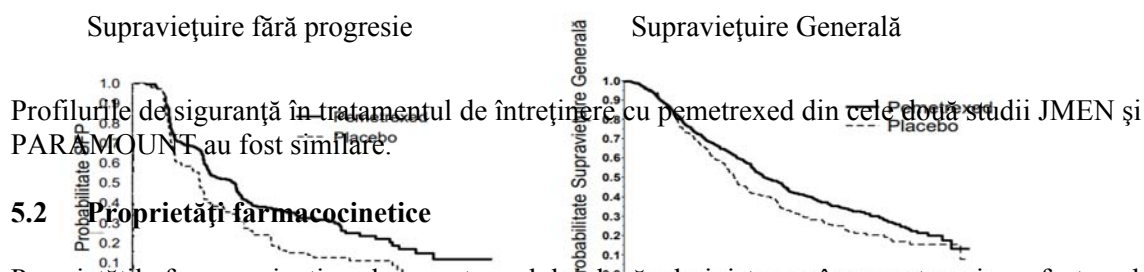
Studiul multicentric, randomizat, placebo controlat, dublu-orb, de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed plus cea mai bună asistență suportivă (BSC) (n = 359) cu placebo plus BSC (n = 180) la pacienți cu NSCLC local avansat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

Studiul a îndeplinit criteriul final 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 de 3,9 și, respectiv, 2,6 luni) (risc relativ = 0,64, 95% ÎÎ = 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 mediană 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 (risc relativ = 0,59%, ÎÎ 95% = 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 mediană de 13,9 luni versus 11,0 luni, risc relativ = 0,78, 95% ÎÎ = 0,64-0,96, p = 0,0195). La momentul acestei analize finale a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienți erau în viață sau au fost pierduți din 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 (inclusiv stadiul bolii, reacția 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 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 (risc relativ = 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 tratamentului de întreținere cu pemetrexed față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cu histologie predominant scuamoasă (măsurată de la randomizare)**



**5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexedului 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/m<sup>2</sup> perfuzate în decurs de 10 minute. Pemetrexedul a avut un volum de distribuție la starea de echilibru de 9 l/m<sup>2</sup>. 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. Pemetrexedul suferă o metabolizare hepatică limitată. Pemetrexedul se elimină în principal prin urină, 70 % - 90 % din doza administrată regăsindu-se fără modificări în urină în primele 24 ore după administrare. Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed este secretat activ pe calea OAT3 (organic anion transporter 3 – transportorul organic anionic 3). Clearance-ul sistemic total al pemetrexedului este de 91,8 ml/min iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3,5 ore la pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei 90 ml/min). Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată, de 19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexedului este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexedului nu sunt influențate de administrarea concomitentă de cisplatină. Suplimentele de acid folic administrate pe cale orală și de vitamina B<sub>12</sub> administrată intramuscular, nu afectează farmacocinetica pemetrexedului.

**5.3 Date preclinice de siguranță**

Administrarea pemetrexedului 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 pemetrexedului 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.

Pemetrexedul 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 pemetrexedul este clastogen.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Tiosulfat de sodiu pentahidrat (E 539)

Propilenglicol (E 1520)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenții care conțin calciu, incluzând soluția injectabilă Ringer lactat și soluția injectabilă Ringer.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacon nedeschis

2 ani

#### După prima deschidere

*Flacon de 100mg*

A se utiliza imediat. Orice porțiune neutilizată trebuie aruncată.

*Flacon de 500mg și flacon de 1000mg*

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului a fost demonstrată pentru peste 7 zile la depozitaremedicamentului la 2 - 8°C, ferit de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

#### După diluare:

*Flacon de 100mg*

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 3 zile la frigider la 2 - 8°C, ferit de lumină.

*Flacon de 500mg și flacon de 1000mg*

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 7 zile la temperatura camerei, ferit de lumină și pentru 14 zile la frigider la 2 - 8°C, ferit de lumină.



Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

##### Flaconul nedeschis:

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

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

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

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon de sticlă de tip 1, incoloră, transparentă, cu dop din cauciuc de bromobutil și capac sertizat din aluminiu cu capse flip off din plastic de culoare albastru deschis.

Fiecare flacon conține 4 ml, 20 ml sau 40 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare cutie conține un flacon (cu sau fără manșon de protecție).

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluțiile de pemetrexed sunt destinate numai unei singure utilizări. Orice cantitate de medicament neutilizată sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale pentru medicamentele citostatice.

1. Se utilizează o tehnică aseptică în timpul diluării pemetrexedului pentru administrarea în perfuzie intravenoasă.
2. Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Sandoz.. Fiecare flacon conține o cantitate în exces de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantității înscrise pe etichetă
3. Volumul corespunzător de concentrat de pemetrexed trebuie să fie diluat în continuare la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (fără conservanți), sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) (fără conservanți și se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 10 minute.
4. 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 poliiolefine.
5. Înainte de administrare, medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru a vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.

**Precauții pentru preparare și administrare:** Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, trebuie luate măsuri de precauție la manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla

imediat pielea cu apă și săpun din abundență. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla cu apă din abundență. Pemetrexedul nu este un medicament care produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat câteva cazuri raportate de extravazare a pemetrexedului, pe care investigatorul nu le-a evaluat ca fiind grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor medicamente care nu produc vezicule.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz SRL  
Str. Livezeni, Nr. 7A, 540472  
Târgu Mureș  
România

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13452/2020/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2020