

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed SUN 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed SUN 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed SUN 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pemetrexed 100 mg, 500 mg sau 1000 mg (sub formă de pemetrexed disodic heptahidrat).

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

Excipienți cu efect cunoscut: sodiu

100 mg: Fiecare flacon conține sodiu aproximativ 11 mg (0,47 mmol).

500 mg: Fiecare flacon conține sodiu aproximativ 54 mg (2,35 mmol).

1000 mg: Fiecare flacon conține sodiu aproximativ 108 mg (4,70 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulbere liofilizată de culoare 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.

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Pemetrexed în asociere cu cisplatină

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

Pemetrexed în monoterapie

Pentru tratamentul neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie anterioară, doza recomandată de pemetrexed este 500 mg/m² SC, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de tratament cu durata de 21 zile.

Schemă de premedicație

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

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze de asemenea suplimentare vitaminică (vezi pct. 4.4). Pacienților trebuie să li se administreze zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs care să conțină multivitamine și 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 întreaga durată a tratamentului și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie să li se administreze, de asemenea, o doză intramusculară de vitamină B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și apoi o dată la fiecare trei cicluri de tratament. Următoarele injecții de vitamină B₁₂ se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

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

Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.
 Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori față de limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (AST sau TGO) și alanin amino-transferaza (ALT sau TGP) trebuie să fie ≤ 3 ori față de limita superioară a valorilor normale. Valorile fosfatazei alcaline, AST și ALT ≤ 5 ori față de limita superioară a valorilor normale sunt acceptabile dacă există diseminare tumorală la nivel hepatic.

Ajustări ale dozei

Ajustările dozei la începutul unui nou ciclu de tratament trebuie să se bazeze pe valorile minime ale numărărilor hematologice sau pe valoarea maximă a toxicității nehematologice din ciclul de tratament precedent. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcție de recuperare, dozele trebuie ajustate folosind recomandările din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru pemetrexed utilizat în monoterapie sau în asocieri cu cisplatină.

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

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

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

Tabelul 2 - Tabel de modificare a dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asocieri) și cisplatină – toxicitate nehematologică ^{a, b}		
	Doza de pemetrexed (mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
Orice toxicitate de gradul 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 gradul 3 sau 4.	75% din doza anterioară	75% din doza anterioară
Mucozită de gradul 3 sau 4	50% din doza anterioară	100% din doza anterioară

^a Conform Criteriilor de Toxicitate Comună ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (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 tratamentul dacă se observă neurotoxicitate de gradul 3 sau 4.

Tabelul 3 - Tabel de modificare a dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asocieri) și cisplatină – neurotoxicitate		
Grad CTC^a	Doza de pemetrexed (mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
0 – 1	100% din doza anterioară	100% din doza anterioară
2	100% din doza anterioară	50% din doza anterioară

^a Conform Criteriilor de Toxicitate Comună ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998))

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

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

Pacienți cu insuficiență renală (formula standard cockcroft și gault sau rata filtrării glomerulare măsurată prin metoda clearance-ului plasmatic al Tc99m-DPTA)

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat, prin excreție renală. În studiile clinice, pacienții cu un clearance al creatininei ≥ 45 ml/min nu au necesitat alte ajustări ale dozei în afara celor recomandate pentru toți pacienții. Datele privind utilizarea pemetrexed la pacienți cu un clearance al creatininei sub 45 ml/min sunt insuficiente; prin urmare utilizarea pemetrexed nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu au fost identificate corelații între AST (SGOT), ALT (SGPT) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexedului. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cum sunt cei cu bilirubină $> 1,5$ ori față de limita superioară a valorii normale și/sau transaminaze $> 3,0$ ori față de limita superioară a valorii normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau $> 5,0$ ori față de limita superioară a valorii normale (în cazul prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare:

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

Pemetrexed este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de tratament cu durata de 21 zile.

Pentru precauții necesare în vederea manipulării sau administrării medicamentului și pentru instrucțiuni privind reconstituirea și 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

Pemetrexed poate să deprime funcția măduvei osoase, manifestată prin neutropenie, trombocitopenie și anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). Mielosupresia este de obicei toxicitatea care impune limitarea dozei. Pacienții trebuie monitorizați pentru mielosupresie pe parcursul tratamentului, iar pemetrexedul nu trebuie administrat pacienților până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu a revenit la ≥ 1500 celule/mm³, iar numărul de trombocite nu a revenit la ≥ 100000 celule/mm³. Scăderile dozei pentru ciclurile de tratament ulterioare se bazează pe valoarea minimă a NAN și a numărului de trombocite și pe toxicitatea nehematologică maximă observate în ciclul precedent (vezi pct. 4.2).

Atunci când s-a administrat tratament prealabil cu acid folic și vitamină B₁₂ au fost raportate toxicitate mai scăzută și scădere a toxicității hematologice și nehematologice de gradul 3/4, cum sunt neutropenie, neutropenie febrilă și infecție cu neutropenie de grad 3/4. Prin urmare, toți pacienții cărora li se administrează tratament cu pemetrexed trebuie instruiți să-și administreze acid folic și vitamina B₁₂, ca măsură profilactică de reducere a toxicității legate de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții cărora nu li s-a administrat în prealabil tratament cu un glucocorticoid au fost raportate reacții cutanate. Tratamentul prealabil cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să reducă frecvența și severitatea reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

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

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 45 și 79 ml/min) trebuie să evite administrarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum sunt ibuprofenul și acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) cu 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 tratamentul cu pemetrexed, administrarea AINS cu timpuri de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungite 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 în cazul administrării pemetrexed atât în monoterapie cât și în asocieri cu alte medicamente chimioterapice. Mulți dintre pacienții la care au apărut aceste evenimente prezentau factori de risc pentru dezvoltarea reacțiilor adverse renale, incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet zaharat preexistente. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asocieri cu alte medicamente chimioterapice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor sugestive pentru diabetul insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

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

Din cauza toxicității gastro-intestinale a pemetrexedului administrat în asocieri 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 vasculare cerebrale, 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 reacții adverse aveau factori de risc cardio-vascular preexistenți (vezi pct. 4.8).

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

Pemetrexed poate avea efecte genetice dăunătoare. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să nu procreze în cursul tratamentului și timp de până la 6 luni după aceea. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abținere. Din cauza posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să determine infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea de spermă înainte de începerea tratamentului.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pemetrexed (vezi pct. 4.6).

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

La pacienții cărora li s-a efectuat radioterapie cu săptămâni sau ani înainte de tratamentul cu pemetrexed, au fost raportate cazuri de reparație a leziunilor postiradiere.

Excipienți

Pemetrexed SUN 100 mg conține sodiu 11 mg (< 1 mmol) per flacon, adică este practic „fără sodiu“.

Pemetrexed SUN 500 mg conține sodiu aproximativ 54 mg (2,35 mmol) per flacon. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Pemetrexed SUN 1000 mg conține sodiu aproximativ 108 mg (4,70 mmol) per flacon. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

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 medicamentelor nefrotice (de exemplu aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși pe bază de platină, ciclosporină) poate determina întârzierea eliminării pemetrexedului. Această asociere trebuie utilizată cu prudență. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie monitorizat cu atenție.

Administrarea concomitentă a altor substanțe secretate tubular (de exemplu probenecid, penicilină) poate determina întârzierea eliminării pemetrexedului. Administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu pemetrexedul trebuie efectuată cu prudență. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie monitorizat cu atenție.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 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 ale pemetrexedului. Prin urmare, la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), este necesară prudență atunci când se administrează doze mai mari de AINS sau acid acetilsalicilic, în asociere cu pemetrexed.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 45 și 79 ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed și AINS (de exemplu ibuprofen) sau acid

acetilsalicilic în doze mai mari trebuie evitată cu 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și timp de 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

În absența datelor cu privire la interacțiunea posibilă cu AINS cu timp de înjumătățire plasmatică mai îndelungat, cum sunt piroxicam sau rofecoxib, administrarea concomitentă 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 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 este supus unei metabolizări hepatice limitate. Rezultatele studiilor *in vitro* cu microzomi hepatici umani indică faptul că nu se anticipează determinarea de către pemetrexed a unei inhibiții semnificative clinic a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de izoenzimele CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune tuturor citostaticelor

Din cauza riscului trombotic crescut la pacienții cu neoplasm, 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 (International Normalised Ratio), dacă se decide tratamentul pacientului cu anticoagulate orale.

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

Administrare concomitentă nerecomandată: Vaccinuri vii atenuate (cu excepția vaccinului împotriva febrei galbene, la care este contraindicată administrarea concomitentă) - risc de boală sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la persoanele care au deja imunosupresie din cauza afecțiunii subiacente. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă este disponibil (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei și bărbați

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pemetrexed. Pemetrexed 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 aceea. Sunt recomandate metode contraceptive sau abținerea.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea pemetrexedului la femeile 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 efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3.)

Pemetrexed nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care este strict necesar și după o evaluare atentă a necesităților pentru mamă și a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pemetrexedul se elimină în laptele uman, iar reacțiile adverse asupra sugarului nu pot fi excluse. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu pemetrexed (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

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.

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 și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, s-a raportat faptul 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: supresia medulară, manifestată prin anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie și toxicitatea gastrointestinală, manifestată prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație, faringită, mucozită și stomatită. Alte reacții adverse includ: toxicitate renală, creșterea valorilor transaminazelor, alopecie, fatigabilitate, deshidratare, erupție cutanată tranzitorie, infecție/sepsis și neuropatie. Reacțiile adverse raportate rar includ sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

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

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

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție ^a Faringită	Sepsis ^b			Dermo-hipodermită	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Scăderea hemoglobinei	Neutropenie febrilă Scăderea numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imun		Hipersensibilitate		Șoc anafilactic		

Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos		Tulburări ale gustului Neuropatie periferică motorie Neuropatie periferică senzitivă Amețeală	Accident vascular cerebral Accident vascular ischemic tranzitor Hemoragii intracraniene			
Tulburări oculare		Conjunctivită Ochi uscați Secreție lacrimală crescută Keratoconjunctivită uscată Edem periorbital Afectare a suprafeței oculare				
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Angină pectorală Infarct miocardic Boală coronariană Aritmie supraventriculară			
Tulburări vasculare			Ischemie periferică ^c			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară Pneumonie interstițială ^{bd}			
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diareea Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie gastrointestinală Perforație intestinală Esofagită Colită ^e			

Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor ALT (GPT) Creștere a valorilor AST (GOT)		Hepatită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eritem polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoli ză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulită Dermatită Eczema Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei ^c	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară				Diabet insipid nefrogen Necroza tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Febră Durere Edem Dureri toracice Inflamația mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamilttransferazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen „recall”		

^a cu sau fără neutropenie

^b letală, în unele cazuri

^c conducând uneori la necrozarea extremităților

^d cu insuficiență respiratorie

^e observată doar în asocierea cu cisplatină

^f în principal ale membrilor superioare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul 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

4.9 Supradozaj

Au fost raportate simptome de supradozaj care au inclus neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzorială și erupție cutanată tranzitorie. Complicațiile anticipate ale supradozajului includ supresia măduvei osoase manifestată prin neutropenie, trombocitopenie și anemie. În plus, se pot observa 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: Analozi ai acidului folic, codul ATC: L01BA04

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

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

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

Eficacitate clinică și siguranță

Mezoteliom

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, în regim simplu- orb, de fază 3, cu pemetrexed și cisplatină comparativ cu cisplatină la pacienți cu mezoteliom pleural malign fără chimioterapie anterioară, a arătat că pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au prezentat un avantaj în ceea ce

privește supraviețuirea mediană de 2,8 luni, semnificativ clinic, față de pacienții cărora li s-a administrat cisplatină în monoterapie.

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 randomizat într-unul dintre grupele 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 vitamină B₁₂ pe întreaga durată a studiului (suplimentare completă). Rezultatele acestor analize ale eficacității sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos:

Tabel 5 Eficacitatea pemetrexedului și cisplatină în comparație cu cisplatină în mezoteliomul pleural malign

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) (Î95%)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Valoarea p Log Rank ^a	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (Î95%)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Valoarea p Log Rank ^a	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (Î95%)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Valoarea p Log Rank ^a	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns ^b (Î95%)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Valoarea p, testul exact Fisher ^a	< 0,001		< 0,001	

Abreviere: Î = Interval de încredere

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

^b În grupul de tratament cu pemetrexed/cisplatină, randomizați și tratați (N = 225) și cu suplimentare completă (N = 167)

Utilizarea Scalei de simptome pentru neoplasmul pulmonar a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în grupul de tratament cu pemetrexed/cisplatină (212 pacienți) în comparație cu grupul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți). Au fost observate, de asemenea, diferențe semnificative statistic între testele funcției pulmonare. Separarea dintre grupele de tratament a fost realizată prin îmbunătățirea funcției pulmonare în grupul de tratament cu pemetrexed/cisplatină și prin deteriorarea în timp a funcției pulmonare în grupul de control.

Există date limitate la pacienți cu mezoteliom pleural malign tratați cu pemetrexed în monoterapie. Pemetrexed în doza de 500 mg/m² a fost studiat în monoterapie la 64 pacienți cu mezoteliom pleural malign, cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie. Rata generală de răspuns a fost de 14,1%.

NSCLC, a doua linie de tratament

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

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

Tabel 6 Eficacitatea pemetrexedului în comparație cu docetaxel la populația cu NSCLC - IdT

	Pemetrexed	Docetaxel
Timp de supraviețuire (luni)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediană (luni)	8,3	7,9
▪ ÎI95% pentru valoarea mediană	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ RR	0,99	
▪ ÎI95% pentru RR	(0,82 – 1,20)	
▪ Valoarea p de non-inferioritate (RR)	0,226	
Supraviețuirea fără progresia bolii (luni)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediană	2,9	2,9
▪ RR (ÎI95%)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Timpul până la eșecul tratamentului (TET - luni)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediană	2,3	2,1
▪ RR (ÎI95%)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Răspuns (nr. calificați pentru evaluarea răspunsului)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Rata de răspuns (%) (ÎI95%)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Boală stabilă (%)	45,8	46,4

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; IdT = intenție de tratament; n = mărimea totală a populației.

NSCLC, prima linie de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, în regim deschis, de fază 3, care a evaluat administrarea pemetrexedului și cisplatinei comparativ cu administrarea gemcitabinei și cisplatinei la pacienți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV), cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, a demonstrat că administrarea pemetrexedului și cisplatinei (populația cu intenție de tratament [IdT] n=862) a întrunit criteriul principal final de evaluare și a avut o eficacitate similară administrării gemcitabinei și cisplatinei (IdT n=863) asupra supraviețuirii generale (risc relativ ajustat 0,94; ÎI 95% 0,84-1,05). Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacității primare a fost bazată pe populația IdT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilității criteriilor finale principale de evaluare a eficacității pentru populația care s-a calificat

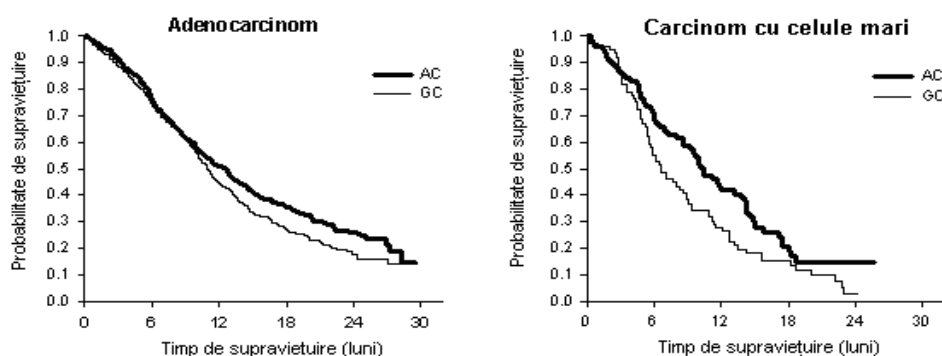
pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacității utilizând populația PQ sunt concordante cu analizele pentru populația IdT și susțin non-inferioritatea asocierii PC față de GC. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și rata generală de răspuns au fost similare între grupurile de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed și cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină și 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 și cisplatină față de 28,2% (ÎI 95% 25,0-31,4) pentru gemcitabină și cisplatină. Datele privind SFP au fost confirmate parțial printr-o evaluare independentă (400 din 1725 pacienți au fost selectați în mod randomizat 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.

Tabel 7 Eficacitatea pemetrexed + cisplatină în comparație cu gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al neoplasmului pulmonar fără celule mici – Populația IdT și subgrupurile histologice

Populația IdT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (ÎI95%)				Risc relativ ajustat (RR) (ÎI 95%)	Superioritatea valorii p
	Pemetrexed + cisplatină		Gemcitabină + cisplatină			
Populația IdT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinom (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71 - 0,99)	0,033
Celule mari (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Altele (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Celule scuamoase (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; IdT = 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).

Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea generală în funcție de tipul histologic



Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în privința profilului de siguranță al pemetrexedului și cisplatinii, în cadrul diferitelor subgrupuri histologice. Pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au necesitat mai puține transfuzii (16,4% față de 28,9%, p<0,001), transfuzii de masă eritocitară (16,1% față de 27,3%, p<0,001) și transfuzii de masă

trombocitară (1,8% față de 4,5%, $p=0,002$). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoetină/darbepoetină (10,4% față de 18,1%, $p<0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, $p=0,004$) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 7,0%, $p=0,021$).

NSCLC, tratament de întreținere

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, placebo-controlat, de fază 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 neoplasm pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat (stadiu IIIB) sau metastazat (stadiul IV), a căror afecțiune nu a progresat după 4 cicluri de tratament de primă linie cu dublete 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 la progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost măsurate din momentul randomizării, după finalizarea tratamentului de primă linie (de inducție). Pacienților li s-a administrat tratament de întreținere cu pemetrexed pentru o perioadă mediană de 5 cicluri de tratament și placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri de tratament. 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.

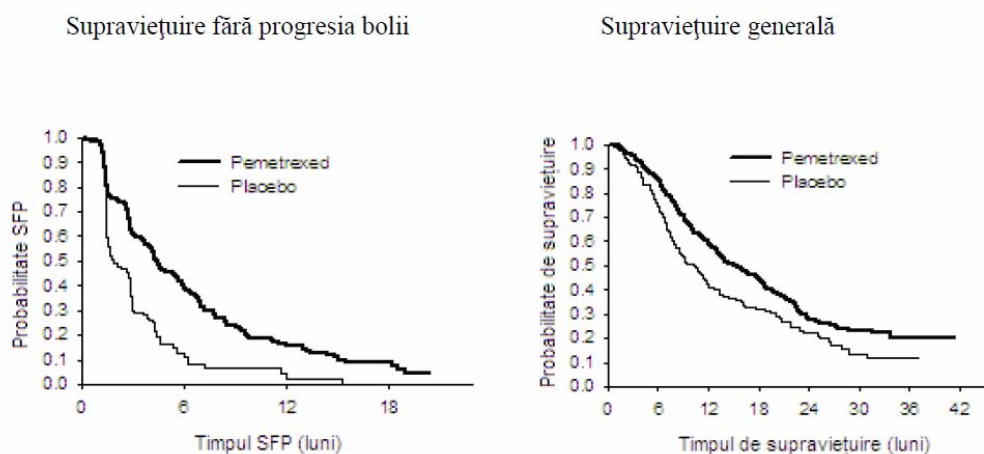
Studiul a întrunit obiectivul final primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed față de cel la care s-a administrat placebo ($n = 581$, populație supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, ÎI 95%: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Evaluarea independentă a examinărilor imagistice ale pacienților a confirmat datele obținute de către investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a SG (supraviețuirii generale) pentru populația generală ($n = 663$) a fost de 13,4 luni pentru grupul de studiu cu pemetrexed și de 10,6 luni pentru grupul 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 ceea ce privește eficacitatea în funcție de tipul histologic de 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 grupul cu pemetrexed și de 1,8 luni pentru grupul 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 grupul cu pemetrexed și de 10,3 luni pentru grupul 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 grupul cu pemetrexed și de 13,6 luni pentru grupul cu placebo (risc relativ = 0,71, ÎI 95%: 0,56-0,88, $p=0,002$).

Rezultatele în ceea ce privește SFP și SG la pacienții cu histologie celulară scuamoasă au sugerat faptul că pemetrexed nu prezintă niciun avantaj față de placebo.

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește profilul de siguranță al pemetrexed în cadrul subgrupurilor histologice.

JMEN: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) și supraviețuirea generală în cazul pemetrexedului comparativ cu placebo la pacienți cu NSCLC, altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:



PARAMOUNT

Un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, placebo-controlat, de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed și cu cel mai bun tratament de susținere (BSC) (n = 359) comparativ cu administrarea de placebo și BSC (n = 180) la pacienți cu neoplasm pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat (stadiu IIIB) sau metastatic (stadiul IV), de alt tip histologic decât cel predominant cu celule scuamoase, a căror afecțiune nu a progresat după 4 cicluri de tratament de primă linie cu dublete conținând pemetrexed în asociere cu cisplatină. Dintre cei 939 de pacienți tratați cu pemetrexed în asociere cu inducție cu cisplatină, 539 de pacienți au fost repartizați randomizat să li se administreze tratamentul de întreținere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienții repartizați randomizat, 44,9 % au avut un răspuns complet /parțial și 51,9% au prezentat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu pemetrexed și inducție cu cisplatină. Pacienții repartizați randomizat pentru tratamentul de întreținere trebuiau să aibă 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 în grupul cu pemetrexed, cât și în grupul la care s-a administrat placebo. Pacienților repartizați randomizat li s-a administrat tratament de întreținere până la progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost măsurate din momentul randomizării, după finalizarea tratamentului de primă linie (de inducție). Pacienților li s-a administrat tratament de întreținere cu pemetrexed pentru o perioadă mediană de 4 cicluri și placebo pentru o perioadă de 4 cicluri. Un număr total de 169 pacienți (47,1%) a finalizat ≥ 6 cicluri de întreținere cu pemetrexed, reprezentând cel puțin 10 cicluri totale de pemetrexed.

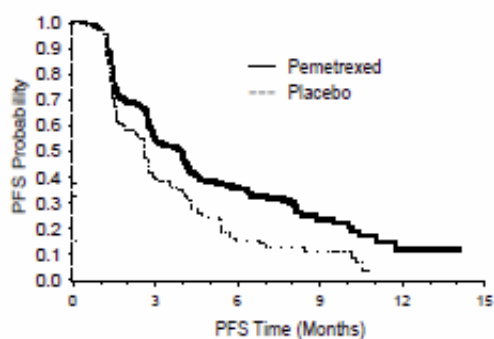
Studiul a întrunit obiectivul final primar de eficacitate și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed comparativ cu cel la care s-a administrat placebo (n = 472, populație supusă unei evaluări independente; durata mediană 3,9 luni, respectiv 2,6 luni) (risc relativ = 0,64, ÎI 95%: 0,51-0,81, p = 0,0002). Evaluarea independentă a examinărilor imagistice ale pacienților a confirmat datele obținute de către investigatori la evaluarea SFP. La pacienții repartizați randomizat, SFP mediană evaluată de către investigator, măsurată de la începerea tratamentului de inducție de primă linie, constând din pemetrexed și cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru brațul cu pemetrexed și de 5,6 luni pentru brațul cu placebo (rata de risc= 0,59% ÎI 95% =0,47-0,74).

Ulterior inducției prin asocierea pemetrexedului cu cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior față de placebo în ceea ce privește SG (valoare mediană de de 13,9 luni față de 11,0 luni, rata de risc=0,78 , ÎI95%=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul acestei analize finale privind

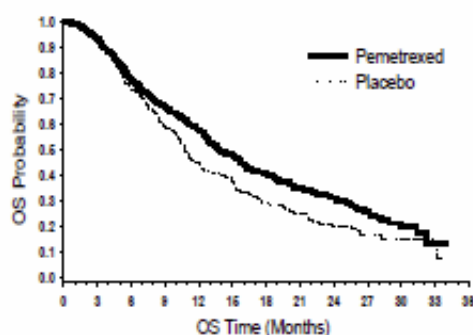
supraviețuirea, 28,7% dintre pacienții din grupul cu pemetrexed erau în viață sau pierduți la urmărire, față de 21,7% în grupul cu placebo. Efectul relativ al tratamentului cu pemetrexed a fost coerent pe plan intern în subgrupuri (incluzând stadiul bolii, răspunsul la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate privind SG și SFP. Ratele de supraviețuire la 1 an și la 2 ani pentru pacienții tratați cu pemetrexed au fost de 58% și, respectiv, de 32% comparativ cu 45% și, respectiv, de 21% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. De la începutul tratamentului de inducție de primă linie cu pemetrexed și cisplatină, mediana SG a pacienților a fost de 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed și de 14 luni pentru grupul cu placebo (rata riscului=0,78 , $\hat{I}95\%=0,64-0,96$). Procentul de pacienți la care s-a administrat tratament după încheierea studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed și 71,7% pentru placebo.

PARAMOUNT: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea fără progresie (SFP) și supraviețuirea generală (SG) la continuarea administrării tratamentului de întreținere cu pemetrexed comparativ cu placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cel cu histologie predominant scuamoasă (măsurată de la randomizare).

Supraviețuire fără progresie



Supraviețuire Generală



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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexedului în monoterapie au fost evaluate la 426 pacienți oncologici cu diferite tipuri de tumori solide, cărora li s-au administrat doze de la 0,2 la 838 mg/m², sub formă de perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute. Pemetrexed a avut un volum de distribuție la starea de echilibru de 9 l/m². Studiile *in vitro* arată că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de aproximativ 81%. Legarea nu a fost afectată considerabil în cazul insuficienței renale de diferite grade. Pemetrexed este supus unei metabolizări hepatice limitate. Pemetrexed se elimină în principal prin urină, 70% - 90% din doza administrată regăsindu-se fără modificări în urină în primele 24 ore după administrare. Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed este secretat activ pe calea OAT3 („organic anion transporter 3” - transportorul organic anionic 3). Clearance-ul sistemic total al 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 de 90 ml/min). Variabilitatea interindividuală a clearance-ului la pacienți este moderată, 19,3%. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexedului este constantă pe parcursul mai multor cicluri terapeutice.

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

Administrarea pemetrexedului la șoareci masculi a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere, caracterizată prin rată redusă a fertilității și atrofie testiculară. În cadrul unui studiu în care s-a administrat medicamentul în bolus intravenos timp de 9 luni la câini din rasa beagle, s-au observat modificări testiculare (degenerare/necroză a epiteliului seminifer). Aceasta sugerează faptul că pemetrexedul poate să afecteze fertilitatea masculină. Fertilitatea la femele 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 faptul că pemetrexed este clastogen.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis:

2 ani

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă

Atunci când sunt preparate în conformitate cu instrucțiunile, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de pemetrexed nu conțin conservanți antimicrobieni. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluției reconstituite perfuzabile de pemetrexed a fost demonstrată timp de 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de păstrare în perioada de utilizare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea sau diluarea au avut loc 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

Pemetrexed SUN 100 mg este conținut în flacon tubular din sticlă de tip I (cu bună rezistență la alcali), transparentă, de 10 ml, cu dop din cauciuc brombutilic de culoare gri și sigilat cu sigiliu de culoare verde deschis.

Pemetrexed SUN 500 mg este conținut în flacon din sticlă turnată (cu bună rezistență la alcali) de tip I, transparentă, de 50 ml, cu dop din cauciuc brombutilic de culoare gri și sigilat cu sigiliu de culoare verde deschis.

Pemetrexed SUN 1000 mg este conținut în flacon din sticlă turnată (cu bună rezistență la alcali) de tip I, transparentă, de 50 ml, cu dop din cauciuc brombutilic de culoare gri și sigilat cu sigiliu de culoare gri-cenușiu.

Pemetrexed SUN este disponibil în cutii care conțin un singur flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. În vederea administrării sub formă de perfuzie intravenoasă se impune utilizarea unei tehnici aseptice în timpul reconstituirii și diluării ulterioare a pemetrexedului.
2. Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed SUN. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Pemetrexed SUN 100 mg:
Pentru fiecare flacon de 100 mg, reconstituirea se face cu 4,2 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluție care conține pemetrexed 25 mg/ml.

Pemetrexed SUN 500 mg:

Pentru fiecare flacon de 500 mg, reconstituirea se face cu 20 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluție care conține pemetrexed 25 mg/ml.

Pemetrexed SUN 1000 mg:

Pentru fiecare flacon de 1000 mg, reconstituirea se face cu 40 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluție care conține pemetrexed 25 mg/ml.

Se rotește ușor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluția rezultată este limpede iar culoarea variază de la incoloră până la galbenă sau verde-gălbuie, fără ca acest fapt să afecteze în mod negativ calitatea produsului. pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 6,6 și 7,8. Osmolalitatea soluției reconstituite este cuprinsă între 480 și 570 mOsm/kg. **Este necesară diluarea ulterioară.**

4. Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed reconstituită trebuie diluat în continuare până la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant și se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
5. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate conform instrucțiunilor de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie din policlorură de vinil și căptușite cu poliolefine.

6. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru se vedea dacă există particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt numai de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru medicamente citotoxice.

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 provoacă apariția de vezicule. Nu există un antidot specific în cazul extravazărilor pemetrexedului. Au fost raportate puține cazuri de extravazare a pemetrexedului, 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13690/2021/01
13691/2021/01
13692/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Mai 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2021