

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Seacross 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Seacross 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic).
Fiecare flacon conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic).
După reconstituire (vezi pct. 6.6.), fiecare flacon conține pemetrexed 25 mg/ml.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare a 100 mg conține sodiu mai puțin de 1 mmol (11 mg).
Fiecare flacon a 500 mg conține sodiu aproximativ 2,34 mmol (54 mg).

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.

După reconstituire: soluție limpede, incoloră până la galben sau galben-verzui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign:

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

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici:

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Pemetrexed Seacross în asociere cu cisplatină

Doza recomandată de Pemetrexed Seacross este de 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m² aria suprafeței corporale, 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 cu privire la administrarea dozelor).

Pemetrexed Seacross în monoterapie

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

Premedicație

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

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimente cu vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienților trebuie să li se administreze zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare administrării 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. De asemenea, pacienților trebuie să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna anterioară administrării primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B₁₂ se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

La pacienții cărora li se administrează pemetrexed, înaintea administrării fiecărei doze, trebuie efectuată hemoleucograma completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm².

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

Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (AST sau GOT) și alanin amino-transferaza (ALT sau GPT) trebuie să fie

≤ 3 ori decât limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină, AST și ALT ≤ 5 ori decât limita superioară a valorii normale sunt acceptabile, dacă există diseminare tumorală la nivel hepatic.

Ajustări ale dozei

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

Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcție de recuperare, dozele trebuie ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru pemetrexed Seacross utilizat în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Tabelul 1. Tabel pentru modificarea dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate hematologică	
NAN minim $< 500/\text{mm}^3$ și număr minim de trombocite $\geq 50000/\text{mm}^3$	75% din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Număr minim de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$ 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 ^a , indiferent de valoarea minimă a NAN	50% din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)

^a Aceste criterii corespund definiției de sângerare de grad ≥ 2 conform Criteriilor comune de toxicitate ale Institutului Național al Cancerului (Common Toxicity Criteria - CTC) (CTC v2.0; NCI 1998).

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

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

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

^b Excluzând neurotoxicitatea

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

Tabelul 3. Tabelul de modificarea a dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - neurotoxicitate		
CTC^a Grade	Doza de pemetrexed (mg/m^2)	Doza de cisplatină (mg/m^2)

0-1	100% din doza anterioară	100% din doza anterioară
2	100% din doza anterioară	50% din doza anterioară

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

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

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

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu au fost identificate relații între AST (SGOT), ALT (SGPT) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cu valori ale bilirubemiei $> 1,5$ ori limita superioară a valorii normale și/sau valori serice ale transaminazelor $> 3,0$ 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 precauții necesare în vederea manipulării sau administrării Pemetrexed Seacross, vezi pct. 6.6.

Pemetrexed Seacross trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea Pemetrexed Seacross înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Alăptare (vezi pct.4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate să deprime funcția măduvei osoase, cu manifestări ca: neutropenie, trombocitopenie

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

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

La pacienții care nu au fost pretratați cu un corticosteroid, s-au raportat reacții cutanate. Pretratamentul cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să reducă incidența și severitatea reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

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

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 până la 79 ml/min) trebuie să evite să utilizeze medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofenul și acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) timp de 2 zile înainte de cura de tratament, în ziua administrării de pemetrexed și timp de 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată care sunt eligibili pentru terapie cu pemetrexed, administrarea AINS cu timp de înjumătățire plasmatică lung trebuie întreruptă cu cel puțin 5 zile înainte de cura de tratament, 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 utilizării de pemetrexed, atât în monoterapie cât și în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Mulți dintre pacienții la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc pentru dezvoltarea evenimentelor renale, incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet zaharat preexistente. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente 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 ar fi revărsatele pleurale sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienți cu tumori solide și colecții lichidiene stabile, a arătat că nu este nicio diferență între concentrațiile plasmatice normalizate cu doza sau a valorilor clearance-ului pentru pemetrexed, în comparație cu pacienții care nu prezintă colecții lichidiene. Astfel, drenarea acestor colecții lichidiene înainte de administrarea pemetrexed trebuie luată în considerare, dar poate să nu fie necesară.

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

În cursul studiilor clinice cu pemetrexed evenimentele cardio-vasculare grave, incluzând infarctul

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

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

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

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

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

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

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin decât 1 mmol (11 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

Pemetrexed Seacross 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Acest medicament conține sodiu aproximativ 2,35 mmol (54 mg) per doză, echivalent cu 2,7 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. A se lua în considerare la pacienții care urmează o dietă hiposodată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat pe cale renală, prin secreție tubulară și în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși cu platină, ciclosporină) poate determina prelungirea perioadei de clearance a 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 prelungirea perioadei de clearance a 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 ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofenul > 1600 mg/zi) și acidul acetilsalicilic în doze mai mari ($\geq 1,3$ g zilnic) pot să scadă eliminarea pemetrexed și, în consecință, să crească frecvența evenimentelor adverse la pemetrexed. Prin urmare, la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), este necesară prudență atunci când se administrează doze mari de AINS sau acid acetilsalicilic în doze mai mari concomitent cu pemetrexed.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 la 79

ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de exemplu ibuprofen sau acid acetilsalicilic) în doze mai mari trebuie evitată timp de 2 zile înainte de cura de terapie, în ziua administrării de pemetrexed și 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

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

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

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxicelor

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

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

Utilizare concomitentă nerecomandată: vaccinuri cu virusuri vii atenuate (cu excepția celui împotriva febrei galbene, la care este contraindicată utilizarea concomitentă) - risc de boală sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la persoanele care au deja imunosupresie indusă de boala de bază. Se va utiliza un vaccin cu virus 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

Pemetrexed poate determina efecte genotoxice. Femeile de vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de până la 6 luni după acesta. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive eficiente și să nu procreze în cursul tratamentului și timp de până la 3 luni după acesta.

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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 pemetrexed poate să determine oboseală. În consecință, pacienții trebuie avertizați să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje dacă apare această reacție.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Prezentarea tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul numărul 4 prezintă evenimentele 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 evenimentelor 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 GEMZAR și Cisplatină), JMCH (pemetrexed plus Cisplatină comparativ cu Cisplatină), JMEN și PARAMOUNT (Pemetrexed plus terapie suportivă optimă comparativ cu Placebo plus terapie suportivă optimă și din perioada de după punerea pe piață.

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

		ilitate				
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 intracranien			
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 ^b _d			
Tulburări Gastrointestinale	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	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eriterm polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoli-ză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudoce-lulită Dermatită Eczema Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei ^e	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară				Diabetul insipid nefrogen Necroza tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Febră Durere Edem Dureri toracice Inflamația mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gamaglutaminiltransferazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen „recall”		

^a cu saufără neutropenie

^b letală, în unele cazuri

- ^c conducând uneori la necrozarea extremităților
- ^d cu insuficiență respiratorie
- ^e observată doar în asocierea cu cisplatină
- ^f în principal ale membrelor superioare

Raportarea reacțiilor adverse

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune

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

Eficacitate clinică

Mezoteliom

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

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

Tabelul 5. Eficacitatea pemetrexed în asociere cu cisplatină comparativ cu monoterapia cu cisplatină în mezoteliomamele pleurale maligne

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

Abreviere: Î= interval de încredere

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

** În brațul de tratament cu pemetrexed/cisplatină, pacienți 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 de tratament cu pemetrexed/cisplatină și de deteriorarea în timp a funcției pulmonare în brațul de control.

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

NSCLC, linia a doua de tratament

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

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

Tabelul 6. Eficacitatea pemetrexed comparat cu docetaxel la populația cu NSCLC în intenție de tratament

	Pemetrexed	Docetaxel
Timpu de supraviețuire (luni)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• ÎI 95% al medianei	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• RR		0,99
• ÎI 95% al RR		(0,82-1,20)
• Valoarea p de non-inferioritate (RR)		0,226
Supraviețuire fără progresie (luni)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• RR (ÎI 95%)		0,97 (0,82-1,16)
Timpu până la eșecul tratamentului (TET - luni)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RR (ÎI 95%)		0,84 (0,71-0,997)
Răspuns (număr de pacienți calificați pentru evaluarea răspunsului)	(N = 264)	(N = 274)
• Rata de răspuns (%) (ÎI 95%)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Boală stabilă (%)	45,8	46,4

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

NSCLC, prima linie de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 care a evaluat tratamentul cu pemetrexed în asociere cu cisplatină comparativ cu terapia cu gemcitabină în asociere cu cisplatină la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat (stadiul IIIb sau IV), care nu au fost tratați anterior cu chimioterapice, a demonstrat că administrarea de pemetrexed în

asociere cu cisplatină (populația în intenție de tratament [ITT] n = 862) a atins criteriul principal de evaluare și a avut o eficacitate similară cu utilizarea de gemcitabină în asociere cu cisplatină (ITT n = 863) în ceea ce privește supraviețuirea generală (risc relativ ajustat 0,94; Î 95% 0,84-1,05). Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacității primare s-a bazat pe populația ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilității criteriilor finale de evaluare a eficacității pentru populația care s-a calificat pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacității utilizând populația PQ sunt concordante cu analizele pentru populația ITT și susțin non-inferioritatea asocierii 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 în asociere cu cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină în asociere cu cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; Î 95% 0,94 - 1,15) și rata generală de răspuns a fost 30,6% (Î 95% 27,3 - 33,9) pentru pemetrexed în asociere cu cisplatină față de 28,2% (Î 95% 25,0 - 31,4) pentru gemcitabină în asociere cu cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parțial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienți au fost selectați aleatoriu pentru evaluare).

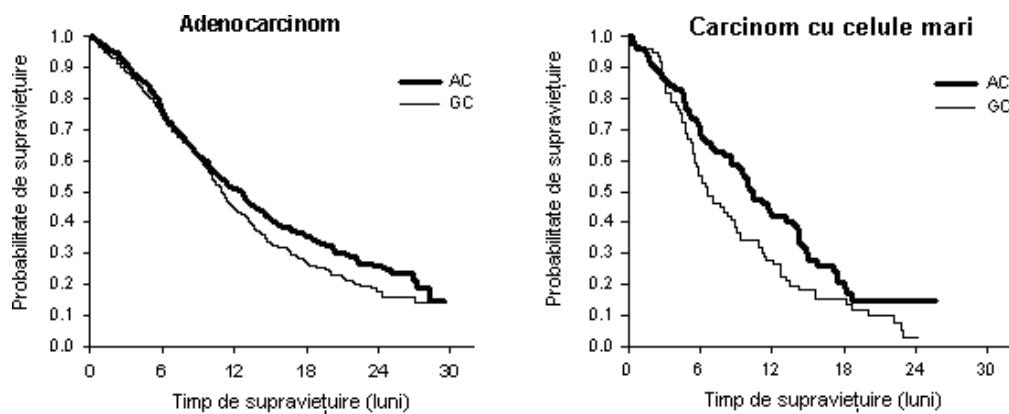
Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a demonstrat diferențe semnificative statistic asupra supraviețuirii în funcție de brațul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

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

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

Abrevieri: Î = interval de încredere; ITT = intenție de tratament; N = număr total de pacienți. ^a Non-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 (p < 0,001).

Curba Kaplan Meier a supraviețuirii generale în funcție de tipul histologic



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

Pacienții tratați cu pemetrexed în asociere cu 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/darbeoetină (10,4% față de 18,1%, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, $p = 0,004$) și medicamente pe bază de fier (4,3% față de 7,0%, $p = 0,021$).

NSCLC, tratament de întreținere

JMEN

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

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

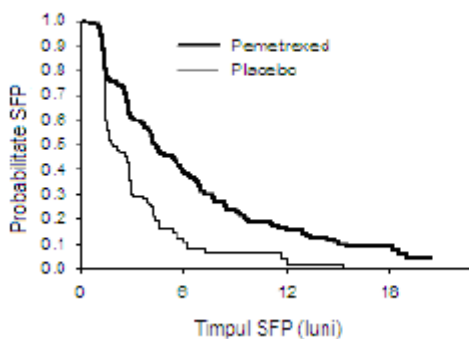
În concordanță cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă ($n = 430$, populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru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

pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,70, ÎI 95%: 0,56-0,88, p = 0,002). Valoarea mediană a supraviețuirii generale (OS), incluzând faza de inducție, la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă a fost de 18,6 luni pentru brațul pe pemetrexed și de 13,6 luni pentru placebo (risc relativ = 0,71, ÎI 95%: 0,56-0,88, p = 0,002). Rezultatele pentru SFP și SG la pacienții cu histologie celulară scuamoasă a sugerat că pemetrexed nu are niciun avantaj față de placebo.

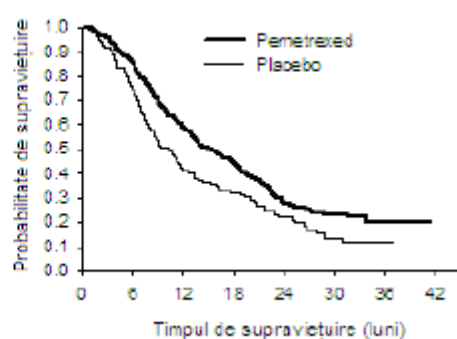
Nu s-au observat diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subtipurilor histologice.

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

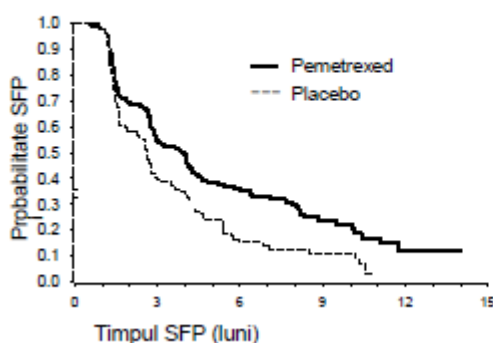
Studiul a îndeplinit criteriul principal și a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP în brațul tratat cu pemetrexed, față de brațul cu administrare de placebo (n = 472, populație revizuită independent; respectiv mediana la 3,9 și 2,6 luni) (rata de risc = 0,64, 95% ÎI = 0,51-0,81, p = 0,0002). Analiza independentă a tomografiilor pacienților a confirmat rezultatele evaluării SFP făcută de investigatori. La pacienții repartizați randomizat, SFP medie evaluată de investigator, măsurată de

la începerea tratamentului de primă linie constând în inducție cu pemetrexed plus cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru brațul de tratament cu pemetrexed și de 5,6 luni pentru brațul cu administrare de placebo (rata de risc = 0,59% 95% ÎI = 0,47-0,74).

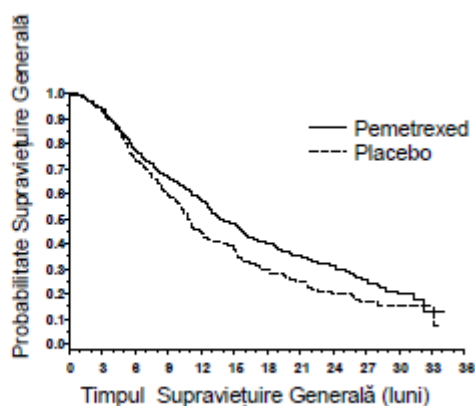
Ulterior inducției cu pemetrexed plus cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost superior din punct de vedere statistic față de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni versus 11,0 luni, rata de risc = 0,78, 95% ÎI = 0,64-0,96, p = 0,0195). La momentul acestei analize finale a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienți erau în viață sau au decedat în perioada de urmărire în brațul tratat cu pemetrexed, comparativ cu 21,7% în brațul cu administrare de placebo. Efectul relativ al tratamentului cu pemetrexed a fost coerent pe plan intern în subgrupuri (inclusive stadiul bolii, reacția la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate SG și SFP. Ratele de supraviețuire de 1 an și 2 ani pentru pacienții tratați cu pemetrexed au fost de 58% respectiv 32%, comparativ cu 45% și 21% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. De la începutul terapiei de inducție de primă linie cu pemetrexed în asociere cu cisplatină, mediana SG a pacienților a fost de 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed și de 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc = 0,78 , 95% ÎI = 0,64 - 0,96). Procentul de pacienți la care s-a administrat tratament ulterior studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed și de 71,7% pentru placebo.

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

Supraviețuire fără progresie



Supraviețuire Generală



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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curenților terapeutice repetate.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

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

În absența unor altor studii privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie să fie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis:

30 luni

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă

Atunci când sunt preparate în conformitate cu instrucțiunile, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de Pemetrexed Seacross nu conțin conservanți antimicrobieni. Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite și soluției perfuzabile de pemetrexed utilizate, au fost demonstrate pentru 24 ore la 25°C și în condiții de păstrare la frigider (2-8°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2°C - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flaconul nedeschis:

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I (10 R) cu un capac din cauciuc bromobutilic și capsă verde detașabilă, conținând pemetrexed 100 mg.

Flacon din sticlă de tip I (50 H) cu un capac și din cauciuc bromobutilic și capsă portocalie detașabilă, conținând pemetrexed 500 mg.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. În vederea administrării în perfuzie intravenoasă se impune utilizarea unei tehnici aseptice pentru reconstituire și diluare ulterioară a pemetrexed.
2. Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Seacross. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed, pentru a facilita eliberarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Pentru un flacon a 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 ce conține pemetrexed 25 mg/ml. Se rotește ușor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Pentru un flacon de 500 mg, reconstituirea se face cu 20ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluție ce conține pemetrexed 25 mg/ml. Se rotește ușor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluția rezultată este limpede, incoloră până la galben sau galben verzui, fără ca acest lucru să afecteze calitatea produsului. pH-ul soluției reconstituite este între 6,6 și 7,8. **Este necesară diluarea în continuare.**
4. Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare, până la 100 ml, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant și se administrează în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
5. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie din policlorură de vinil căptușite cu poliiolefine.
6. Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală trebuie examinate vizual, pentru a se vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt de unică utilizare. Orice cantitate de medicament neutilizată sau deșeu trebuie eliminate în conformitate cu normele locale.

Precauții pentru preparare și administrare

Ca și în cazul altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Seacross Pharma (Europe) Limited
Skybridge House
Corballis Road North
Dublin Airport, Swords
Co. Dublin, K67 P6K2
Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14119/2021/01
14120/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022