

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Zentiva 10 mg/ml soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține pemetrexed hemipentahidrat disodic echivalent cu pemetrexed 10 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține pemetrexed hemipentahidrat disodic echivalent cu pemetrexed 100 mg.

Fiecare flacon de 50 ml conține pemetrexed hemipentahidrat disodic echivalent cu pemetrexed 500 mg.

Fiecare flacon de 100 ml conține pemetrexed hemipentahidrat disodic echivalent cu pemetrexed 1000 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml conține sodiu aproximativ 9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galben pal sau galben verzui, fără particule vizibile cu pH de la 6,5 - 8.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Mezoteliom pleural malign

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

Pemetrexed Zentiva 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 Zentiva 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

**Acest medicament este o soluție gata de utilizare pentru perfuzie și nu trebuie confundat cu o soluție concentrată care trebuie diluată. Această posibilă confuzie poate determina o subdozare semnificativă pentru pacient.**

### Doze

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

### *Pemetrexed Zentiva în asociere cu cisplatină*

Doza recomandată de Pemetrexed este 500 mg/m<sup>2</sup> aria suprafeței corporale (s.c.), administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (i.v.) în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m<sup>2</sup> (s.c.), administrată în perfuzie cu durata de 2 ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei cu pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile. Pacienților trebuie să li se administreze tratament antiemetic corespunzător și hidratare adecvată înainte și/sau după administrarea de cisplatină (vezi, de asemenea, și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină, pentru recomandări specifice de administrare).

### *Pemetrexed în monoterapie*

La pacienții tratați pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza recomandată de Pemetrexed este de 500 mg/m<sup>2</sup> s.c., administrată sub formă de 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 glucocorticoid cu o zi înainte de administrarea de pemetrexed, în ziua administrării și în următoarea zi. =Glucocorticoidul trebuie să fie echivalent cu 4 mg dexametazonă, administrată oral, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Pentru a reduce toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienților trebuie să li se administreze zilnic, pe cale orală, acid folic sau un medicament cu multivitamine care să conțină acid folic (350 până la 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamina B<sub>12</sub> (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B<sub>12</sub> se pot administra în aceeași zi cu pemetrexedul.

### *Monitorizare*

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemoleucogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, trebuie efectuate teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea oricărui ciclu de chimioterapie, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele condiții: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/minut. Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori decât limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (AST sau GOT) și alanin amino-transferaza (ALT sau GPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori decât limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină, AST și ALT  $\leq 5$  ori decât limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare tumorală la nivel hepatic.

### Ajustări ale dozei

Ajustările dozei la începutul unui nou ciclu trebuie să se bazeze pe valorile minime ale numărului de celule sanguine sau pe maximul toxicității non-hematologice din ciclul precedent al terapiei. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. După recuperare, reluarea tratamentului trebuie efectuată cu doze ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru Pemetrexed utilizat în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

<b>Tabelul 1. Tabel pentru modificarea dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate hematologică</b>	
NAN minim < 500/mm <sup>3</sup> și număr minim de trombocite ≥ 50000/mm <sup>3</sup>	75% din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed, cât și pentru cisplatină)
Număr minim de trombocite < 50000/mm <sup>3</sup> indiferent de valoarea minimă a NAN	75% din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed, cât și pentru cisplatină)
Număr minim de trombocite < 50000/mm <sup>3</sup> însoțit de sângerare <sup>a</sup> , indiferent de valoarea minimă a NAN	50% din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed, cât și pentru cisplatină)

<sup>a</sup> Aceste criterii corespund definiției sângerării de grad ≥ 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.

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

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

<sup>b</sup> Excluzând neurotoxicitatea

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

<b>Tabelul 3. Tabelul de modificare a dozelor pentru Pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - Neurotoxicitate</b>		
<b>Gradul CTC <sup>a</sup></b>	<b>Doza de Pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza de cisplatină (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100% din doza anterioară	100% din doza anterioară
2	100% din doza anterioară	50% din doza anterioară

<sup>a</sup> 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 dacă un pacient prezintă orice toxicitate hematologică sau non-hematologică de grad 3 sau 4, sau imediat dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Vârstnici*

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

##### *Copii și adolescenți*

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

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

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

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

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

#### Mod de administrare

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

### **4.3 Contraindicații**

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

Alăptare (vezi pct.4.6).

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

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

Pemetrexedul poate să deprime funcția măduvei osoase hematogene, cu manifestări precum neutropenie, trombocitopenie și anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei, mielosupresia este forma de toxicitate care impune limitarea dozei. Pacienții trebuie monitorizați pentru mielosupresie în cursul terapiei, iar pemetrexed nu trebuie administrat pacienților până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu a revenit la  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar numărul de trombocite nu a revenit la  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Scăderile dozelor pentru ciclurile ulterioare de tratament se bazează pe cea mai mică valoare a NAN și a numărului de trombocite și pe toxicitatea non-hematologică maximă observate în ciclul precedent (vezi pct. 4.2).

Atunci când a fost administrat pretratament cu acid folic și vitamina B<sub>12</sub> s-au raportat toxicitate mai redusă și reducerea toxicității hematologice și non-hematologice de grad 3/4 cum ar fi neutropenia, neutropenia febrilă și infecția cu neutropenie de grad 3/4. În consecință, toți pacienții tratați cu

pemetrexed trebuie instruiți să ia acid folic și vitamina B<sub>12</sub> ca măsură profilactică de reducere a toxicității legate de tratament (vezi pct. 4.2).

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

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

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

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată care sunt eligibili pentru terapie cu pemetrexed, administrarea AINS cu timp de înjumătățire plasmatică lung trebuie întreruptă cu cel puțin 5 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și cel puțin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

Evenimente renale grave, inclusiv insuficiență renală acută, au fost raportate la pemetrexed atât la administrarea în monoterapie, cât și în asocieri cu alte medicamente chimioterapice. Mulți dintre pacienții la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc pentru dezvoltarea evenimentelor renale incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet preexistent. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asocieri cu alte medicamente chimioterapeutice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor sugestive pentru diabetul insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

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

Din cauza toxicității gastro-intestinale a pemetrexedului administrat în 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 cerebro-vasculare au fost raportate mai puțin frecvent și s-au produs de obicei atunci când pemetrexedul a fost administrat în asocieri cu alt medicament citotoxic. Cei mai mulți dintre pacienții la care s-au observat aceste evenimente au avut factori de risc cardiovascular preexistenți (vezi pct. 4.8).

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

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze contracepție eficientă în timpul tratamentului cu pemetrexed (vezi pct. 4.6).

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

La pacienții care au efectuat radioterapie cu câteva săptămâni sau ani înainte de tratamentul cu pemetrexed, au fost raportate cazuri de reapariție a leziunilor post-iradiere.

#### Excipienți

*Pemetrexed Zentiva 10 mg/ml soluție perfuzabilă (100 mg/10 ml)*

Acest medicament conține sodiu 90 mg per flacon, echivalentul a 4,5% din doza zilnică maximă de 2 mg de sodiu pentru un adult recomandată de OMS.

*Pemetrexed Zentiva 10 mg/ml soluție perfuzabilă (500 mg/50 ml)*

Acest medicament conține sodiu 450 mg per flacon, echivalentul a 22,5% din doza zilnică maximă de 2 mg de sodiu pentru un adult recomandată de OMS.

*Pemetrexed Zentiva 10 mg/ml soluție perfuzabilă (1000 mg/100 ml)*

Acest medicament conține sodiu 900 mg per flacon, echivalent cu 45% din doza zilnică maximă de 2 mg de sodiu pentru un adult recomandată de OMS.

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

Pemetrexedul se elimină în principal nemodificat pe cale renală, prin secreție tubulară și în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși cu platină, ciclosporină) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexedului. Aceste asocieri trebuie utilizate cu prudență. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie atent monitorizat.

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

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei  $\geq 80$  ml/minut), 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. În consecință, la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei  $\geq 80$  ml/minut), este necesară prudență atunci când se administrează doze mari de AINS sau acid acetilsalicilic în doze mai mari, în asociere cu pemetrexed.

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

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

Pemetrexedul prezintă metabolizare hepatică limitată. Rezultatele studiilor *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că nu se anticipează ca pemetrexedul să determine o inhibiție semnificativă din punct de vedere clinic a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

#### Interacțiuni comune ale tuturor medicamentelor citotoxice

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

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

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

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

#### Femei 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. Pemetrexedul poate determina efecte genotoxice. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să nu procreze în cursul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Sunt recomandate măsurile contraceptive sau abțința.

#### Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea de pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, similar altor antimetaboliți, pemetrexedul determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexedul nu trebuie utilizat în cursul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, după atenta evaluare a necesităților mamei și a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

Din cauza posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să producă infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere de specialitate pentru conservarea de spermă, înainte de începerea tratamentului.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, s-a raportat că pemetrexedul poate să determine fatigabilitate. În consecință, pacienții trebuie avertizați să nu conducă autovehicule și să nu folosească utilaje dacă apare această reacție.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cursul tratamentului cu pemetrexed, administrat atât în monoterapie, cât și în asociere, sunt supresie medulară, manifestată prin anemie, neutropenie,

leucopenie, trombocitopenie și toxicitate gastro-intestinală, manifestată prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație, faringită, mucozită și stomatită. Alte reacții adverse includ toxicitatea renală, creșterea valorilor transaminazelor, alopecie, fatigabilitate, deshidratare, erupție cutanată, infecție/sepsis și neuropatie. Rar, s-au înregistrat sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

#### Prezentarea tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse indiferent de relația de cauzalitate asociată cu administrarea pemtrexed 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 ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ), Foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse de orice grad indiferent de relația de cauzalitate cu administrarea pemtrexed din studiile pivot: JMEI (pemtrexed comparativ cu docetaxel), JMDB (pemtrexed și cisplatină comparativ cu gemcitabină și cisplatină), JMCH (pemtrexed și cisplatină comparativ cu cisplatină), JMEN și PARAMOUNT (pemtrexed plus terapie suportivă optimă comparativ cu Placebo plus terapie suportivă optimă) și din perioada de după punerea pe piață.</b>						
<b>Aparate, sisteme și organe (MedDRA)</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
Infecții și infestări	Infecție <sup>a</sup> Faringită	Sepsis <sup>b</sup>			Dermohipo dermită	
Tulburări hematologice și limfatic	Neutropenie Leukopenie Scăderea hemoglobine mici	Neutropenie febrilă Scăderea numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imunitar		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 <sup>c</sup>			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară Pneumonie interstițială <sup>b,d</sup>			
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diareea Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie gastrointestinală Perforație intestinală Esofagită Colită <sup>e</sup>			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor ALT (GPT) Creștere a valorilor AST (GOT)		Hepatită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eriterm polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necroliză epidermică toxică <sup>b</sup> Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoliță buloasă dobândită Edem eritematos <sup>f</sup> Pseudocefalită Dermatită Eczema Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei <sup>e</sup>	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-glutamiltransferaz ei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen „recall”		

<sup>a</sup> cu sau fără neutropenie

<sup>b</sup> letală, în unele cazuri

<sup>c</sup> conducând uneori la necrozarea extremităților

<sup>d</sup> cu insuficiență respiratorie

<sup>e</sup> observată doar în asocierea cu cisplatină

<sup>f</sup> 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

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

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Simptomele raportate ale supradozajului includ 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 întâlni infecție cu sau fără febră, diaree și/sau mucozită. În cazul în care se suspectează supradozaj, pacienții trebuie monitorizați prin hemoleucogramă și trebuie să li se administreze terapie de susținere după cum este necesar. În managementul supradozajului cu pemetrexed trebuie luată în considerare utilizarea folinatului de calciu/acidului folinic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analogi ai acidului folic, codul ATC: L01BA04

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

Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexedul se comportă ca un antifolat multi-țintă prin inhibarea timidilat sintetazei (TS), dihidrofolat reductazei (DHFR) și glicinamid ribonucleotid formiltransferazei

(GARFT), care sunt enzimele cheie, folat-dependente, pentru biosinteza *de novo* a nucleotidelor timidice și purinice. Pemetrexedul este transportat în celulă atât de purtătorul de folat redus cât și de sistemele de transport membranare ale proteinelor care leagă foliații. Odată ajuns în celulă, pemetrexedul este rapid și eficient transformat în forme poliglutamice de către enzima folil-poliglutamat-sintetază. Formele poliglutamice sunt reținute în celule și sunt inhibitori chiar mai potenți ai TS și GARFT. Poliglutamarea este un proces dependent de timp și de concentrație care are loc în celulele tumorale și, într-o măsură mai mică, în țesuturile normale. Metaboliții poliglutamați au un timp crescut de înjumătățire intracelulară, ceea ce are ca rezultat acțiunea prelungită a medicamentului în celulele maligne.

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

### Eficacitate clinică

#### *Mezoteliom*

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu - orb, de faza 3, cu pemetrexed + 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 li s-a administrat numai cisplatină.

În timpul studiului, în tratamentul pacienților a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic și vitamină B<sub>12</sub> a pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a acestui studiu a fost efectuată la populația reprezentată de toți pacienții repartizați aleator într-unul din brațele de tratament cărora li s-a administrat medicamentul de studiu (randomizați și tratați). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienții cărora li s-a administrat suplimentare cu acid folic și vitamina B<sub>12</sub> pe întregul parcurs al studiului (pacienți cu suplimentare completă). Rezultatele acestor analize ale eficacității sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos:

#### **Eficacitatea Pemetrexed plus cisplatină comparativ cu cisplatină în mezoteliomurile 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)	12,1	9,3	13,3	10,0
(Î 95%)	(10,0 - 14,4)	(7,8 - 10,7)	(11,4 - 14,9)	(8,4 - 11,9)
Valoarea p a testului Log Rank *	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni)	5,7	3,9	6,1	3,9
(Î 95%)	(4,9 - 6,5)	(2,8 - 4,4)	(5,3 - 7,0)	(2,8 - 4,5)
Valoarea p a testului Log Rank*	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni)	4,5	2,7	4,7	2,7
(Î 95%)	(3,9 - 4,9)	(2,1 - 2,9)	(4,3 - 5,6)	(2,2 - 3,1)
Valoarea p a testului Log Rank*	0,001		0,001	

Rata generală de răspuns**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(Î 95%)	(34,8 - 48,1)	(12,0 - 22,2)	(37,8 - 53,4)	(13,8 - 26,6)
Valoarea p a testului exact Fisher*	< 0,001		< 0,001	

Prescurtare: Î= interval de încredere

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

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

O ameliorare semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în brațul de tratament cu Pemetrexed/cisplatină (212 pacienți) față de brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți) a fost demonstrată utilizând scala de Simptome pentru Cancerul Pulmonar. Au fost observate, de asemenea, diferențe semnificative statistic între testele funcției pulmonare. Separarea dintre brațele de tratament a fost realizată de ameliorarea funcției pulmonare în brațul tratat cu Pemetrexed/cisplatină și de deteriorarea în timp a funcției pulmonare în brațul de control.

Există date limitate la pacienți cu mezoteliom pleural malign tratați cu Pemetrexed în monoterapie. Pemetrexedul în doza de 500 mg/m<sup>2</sup> a fost studiat în monoterapie la 64 pacienți cu mezoteliom pleural malign, fără chimioterapie anterioară. Rata generală de răspuns a fost 14,1 %.

#### *NSCLC, linia a doua de tratament*

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de faza 3, cu Pemetrexed comparativ cu docetaxel la pacienții cu NSCLC (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 Pemetrexedului față de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n = 399, 9,3 față de 8,0 luni, RR ajustat = 0,78; Î 95% = 0,61-1,00, p = 0,047) și a fost în favoarea docetaxelului pentru carcinoamele cu histologie scuamoasă (n = 172, 6,2 față de 7,4 luni, RR ajustat = 1,56; Î 95% = 1,08 - 2,26, p = 0,018). Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic ale profilului de siguranță al Pemetrexedului în cadrul subgrupurilor histologice.

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

#### **Eficacitatea pemetrexed comparativ cu docetaxel la populația ITT cu NSCLC**

	<b>Pemetrexed</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Timpul de supraviețuire (luni)</b>	(n = 283)	(n = 288)
Mediana (m)	8,3	7,9
Î 95 % al mediane	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
RR	0,99	
Î 95 % RR	(0,82 - 1,20)	
Valoarea p de non-inferioritate (RR)	0,226	
<b>Supraviețuirea fără progresie (luni)</b>	(n = 283)	(n = 288)
Mediana	2,9	2,9
RR (Î 95%)	0,97 (0,82 - 1,16)	
<b>Timpul până la eșecul tratamentului (TET - luni)</b>	(n = 283)	(n = 288)

Mediana	2,3	2,1
RR (Î 95%)	0,84 (0,71 - 0,997)	
<b>Răspunsul</b> (n: număr de pacienți calificați pentru evaluarea răspunsului)	(n = 264)	(n = 274)
Rata de răspuns (%) (Î 95%)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
Boală stabilă (%)	45,8	46,4

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

### *NSCLC, prima linie de tratament*

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 care a evaluat Pemetrexed plus cisplatină comparativ cu gemcitabină plus cisplatină la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV), care nu au fost tratați anterior cu chimioterapice, a demonstrat că Pemetrexed plus cisplatină (populația în intenție de tratament [ITT] n = 862) a atins obiectivul principal de evaluare și a avut o eficacitate similară gemcitabinei plus cisplatină (ITT n = 863) asupra supraviețuirii generale (risc relativ ajustat 0,94; Î 95% 0,84-1,05). Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacității primare s-a bazat pe populația ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilității criteriilor finale de evaluare 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 plus cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină plus 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 plus cisplatină față de 28,2% (Î 95% 25,0 - 31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parțial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienți au fost selectați aleatoriu pentru evaluare).

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

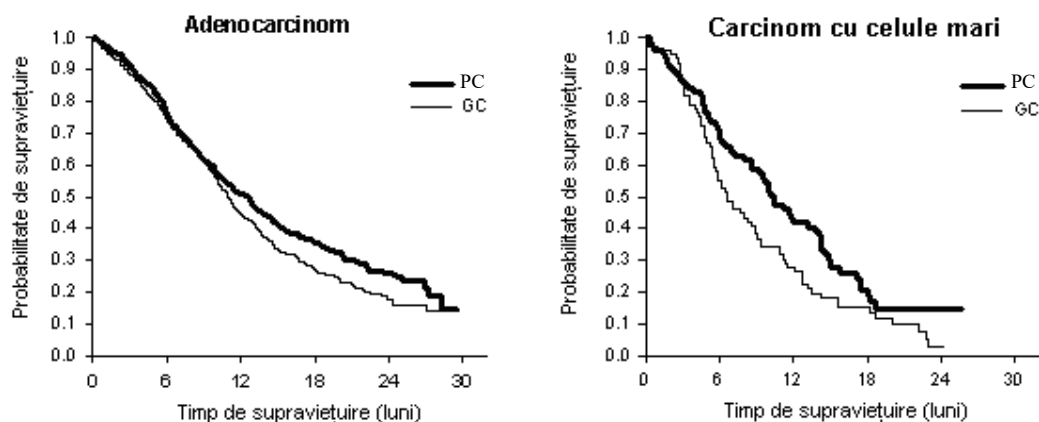
### **Eficacitatea pemetrexed + cisplatină comparativ cu gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al NSCLC – Populația ITT**

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 <sup>a</sup> (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
Celule mari (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Altele (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Celule scuamoase (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

Prescurtări: Î = interval de încredere; ITT = intenție de tratament; N = număr total de pacienți.

<sup>a</sup> Non-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 ( $p < 0,001$ ).

### Curba Kaplan Meier a supraviețuirii generale în funcție de tipul histologic



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

Pacienții tratați cu Pemetrexed și cisplatină au necesitat mai puține transfuzii (16,4% față de 28,9%,  $p < 0,001$ ), transfuzii de masă 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/darbopoetină (10,4% față de 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%,  $p = 0,004$ ) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 7,0%,  $p = 0,021$ ).

#### NSCLC, tratament de întreținere

##### JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de faza 3 (JMEN), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu Pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (best supportive care, BSC) ( $n = 441$ ) cu cea a placebo + BSC ( $n = 222$ ) la pacienți cu cancer pulmonar altul decât Cancerul Pulmonar cu Celule Non Mici (NSCLC) local avansat (stadiu IIIB) sau metastazat (stadiul IV) a căror afecțiune nu a progresat după 4 cicluri de tratament cu dublete de primă linie conținând Cisplatină sau Carboplatină în asociere cu Gemcitabină, Paclitaxel sau Docetaxel. Nu a fost inclus tratamentul de primă linie cu dublet conținând Pemetrexed. Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Pacienților li s-a administrat tratamentul de întreținere până când s-a reinstalat progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost determinate după finalizarea tratamentului de primă linie (de inducție), de la momentul randomizării. Pacienților li s-a administrat tratament de întreținere cu Pemetrexed pentru o perioadă mediană de 5 cicluri și cu placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) au fost tratați cu  $\geq 6$  cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4%) au fost tratați cu  $\geq 10$  cicluri de tratament cu Pemetrexed.

Studiul și-a atins obiectivul primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu Pemetrexed față de cel tratat cu placebo ( $n = 581$ , populație supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, 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 OS (overall survival, supraviețuire generală) pentru populația generală ( $n = 663$ ) a fost de 13,4 luni pentru brațul de studiu cu Pemetrexed și de 10,6 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,79 (ÎI 95%: 0,65-0,95,  $p = 0,01192$ ).

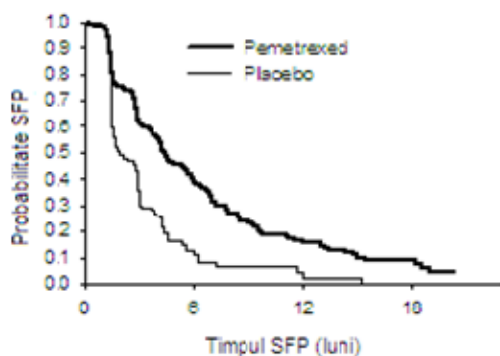
În concordanță cu alte studii cu Pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 430, populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru brațul cu Pemetrexed și de 1,8 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,47 (ÎI 95%: 0,37-0,60, p = 0,0001). 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 pe SFP și OS la pacienții cu histologie celulară scuamoasă au sugerat că Pemetrexedul nu are niciun avantaj față de placebo.

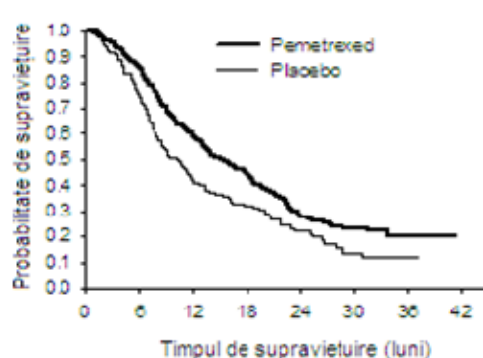
Nu s-au observat diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al Pemetrexedului în cadrul subtipurilor histologice.

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

#### Supraviețuire fără progresia bolii



#### Supraviețuire generală



#### PARAMOUNT

Studiul multicentric, randomizat, placebo controlat, dublu-orb, de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu Pemetrexed plus cea mai bună asistență suportivă (BSC) (n = 359) cu placebo plus BSC (n = 180) la pacienți cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastatic (Stadiu IV) de alt tip histologic decât cel predominant cu celule scuamoase care nu a progresat după 4 cicluri de tratament de prima linie reprezentat de asocierea Pemetrexed cu cisplatină. Din 939 de pacienți tratați cu Pemetrexed plus 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/partial și 51,9 % au înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu Pemetrexed plus cisplatină. Pacienții repartizați randomizat la tratamentul de întreținere a fost necesar să fi avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Timpul median de la inițierea tratamentului cu Pemetrexed plus inducție cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreținere a fost de 2,96 luni atât pe brațul tratat cu Pemetrexed cât și pe brațul cu placebo. Pacienților repartizați 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). Pacienții cărora li s-au administrat un

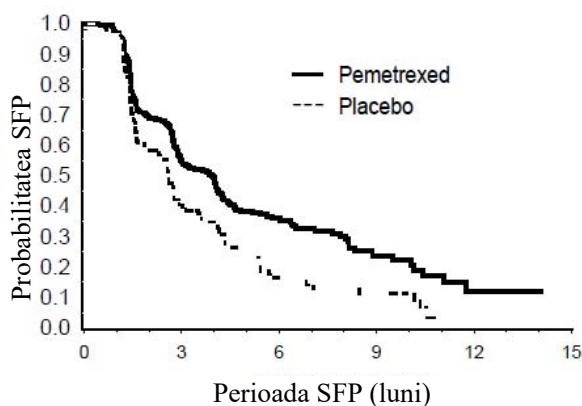
număr median de 4 cicluri de tratament de întreținere cu Pemetrexed și 4 cicluri cu placebo. Un total de 169 pacienți (47,1 %) a finalizat  $\geq 6$  cicluri de întreținere cu Pemetrexed reprezentând în total cel puțin 10 cicluri de Pemetrexed.

Studiul a îndeplinit obiectivul primar și a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP în brațul tratat cu Pemetrexed față de brațul cu placebo (n = 472, populație revizuită independent; respectiv mediana de 3,9 și, respectiv, 2,6 luni) (riscul relativ = 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 mediană evaluată de investigator, măsurată de la începerea tratamentului de prima linie constând în inducție cu Pemetrexed plus cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru brațul cu Pemetrexed și 5,6 luni pentru brațul cu placebo (risc relativ = 0,59%, ÎI 95% = 0,47-0,74).

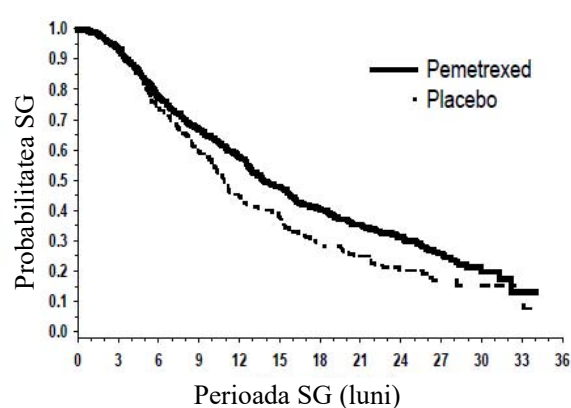
Ulterior inducției cu Pemetrexed plus cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost superior din punct de vedere statistic față de placebo pentru SG (o mediană de 13,9 luni versus 11,0 luni, risc relativ = 0,78, 95% ÎI = 0,64-0,96, p = 0,0195). La momentul acestei analize finale a supraviețuirii,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

**PARAMOUNT: Analiza Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (SFP) și a Supraviețuirii Generale (SG) la continuarea 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

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexedului după administrarea în monoterapie au fost evaluate la 426 pacienți cu neoplazii cu diferite tumori solide, în doze de la 0,2 până la 838 mg/m<sup>2</sup> perfuzate în



decurs de 10 minute. Pemetrexedul a avut un volum de distribuție la starea de echilibru de 9 l/m<sup>2</sup>. Studiile *in vitro* arată că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 81%. Legarea nu a fost afectată considerabil în cazul insuficienței renale de diferite grade. Pemetrexedul suferă o metabolizare hepatică limitată. Pemetrexedul se elimină în principal prin urină, 70 % - 90 % din doza administrată regăsindu-se fără modificări în urină în primele 24 ore după administrare. Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed este excretat activ pe calea OAT3 (organic anion transporter 3 – transportorul organic anionic 3). Clearance-ul sistemic total al pemetrexed este de 91,8 ml/minut iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3,5 ore la pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei 90 ml/minut). Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Clorură de sodiu  
Clorhidrat de L-cisteină monohidrat  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

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

Fiecare flacon de 10 ml din sticlă închis cu dop de culoare gri închis din cauciuc clorobutilic flurotec și sigilat cu capsă detasabilă din aluminiu cu capac albastru conține 10 ml de soluție perfuzabilă.

Fiecare flacon de 50 ml din sticlă închis cu dop de culoare gri închis din cauciuc clorobutilic flurotec și sigilat cu capsă detasabilă din aluminiu cu capac albastru conține 50 ml de soluție perfuzabilă.

Fiecare flacon de 100 ml din sticlă închis cu dop de culoare gri închis din cauciuc clorobutilic flurotec și sigilat cu capsă detasabilă din aluminiu cu capac albastru conține 100 ml de soluție perfuzabilă.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130, Praga 10 102 37  
Republica Cehă

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14282/2022/01-03

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

Data primei autorizări: Februarie 2022

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2022