

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Stada 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține pemetrexed 25 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat 30,21 mg)

Fiecare flacon cu 4 ml conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat 120,83 mg)

Fiecare flacon cu 20 ml conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat 604,13 mg)

Fiecare flacon cu 40 ml conține pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat 1208,26 mg)

Excipienți cu efect cunoscut:

1 ml concentrat conține sodiu, aproximativ 3,18 mg

Fiecare flacon cu 4 ml conține sodiu, aproximativ 12,72 mg.

Fiecare flacon cu 20 ml conține sodiu, aproximativ 63,60 mg.

Fiecare flacon cu 40 ml conține sodiu, aproximativ 127,20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție sterilă, limpede, incoloră până la galben deschis sau galben-verzui deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign:

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

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

Pemetrexed în asociere cu cisplatină

Doza recomandată de pemetrexed este de 500 mg/m² s.c. (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, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile. Pacienților trebuie să li se administreze tratament antiemetic corespunzător și hidratare adecvată înainte și/sau după administrarea de cisplatină (vezi, de asemenea și, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină, pentru recomandări specifice cu privire la administrarea dozelor).

Pemetrexed în monoterapie

La pacienții tratați pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza de pemetrexed recomandată este de 500 mg/m² s.c., 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 glucocorticoid cu o zi înainte, în ziua administrării de pemetrexed și o zi după aceea. Glucocorticoidul trebuie să fie administrat în doză echivalentă cu 4 mg dexametazonă, administrat oral, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

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

Monitorizare:

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemoleucogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărul de trombocite. 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/mm³.

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 limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, AST și ALT ≤ 5 ori 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 hemoleucogramei 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 Stada utilizată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Tabelul 1 – Tabel de modificare a dozelor pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină – toxicitate hematologică

NAN minim $< 500/\text{mm}^3$ și trombocite minime $\geq 50000/\text{mm}^3$	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$ indiferent de NAN minim	75 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$ însoțit de sângerare ^a , indiferent de NAN minim	50 % din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină).

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

În cazul în care pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), pemetrexed trebuie întrerupt 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 de modificare a 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 de Toxicitate Comună 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 - Modificarea dozei pentru pemetrexed (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - neurotoxicitate

Gradul CTC ^a	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 de Toxicitate Comună ale Institutului Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți:

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

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).

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, cum sunt cei cu bilirubină $> 1,5$ ori limita superioară a valorii normale și/sau transaminaze $> 3,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau $> 5,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare:

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

Pemetrexed 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 înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- alăptare (vezi pct. 4.6).
- vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate să suprime 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 administrată suplimentarea vitaminică reprezentată de acid folic și vitamină B₁₂ s-au raportat toxicitate mai scăzută și reducerea toxicității hematologice și non-hematologice de grad 3/4 cum sunt neutropenia, neutropenia febrilă și infecția cu neutropenie de grad 3/4. În consecință, toți pacienții tratați cu pemetrexed trebuie să fie instruiți să-și administreze acid folic și vitamina B₁₂, ca măsură profilactică de reducere a toxicității legate de tratament (vezi pct. 4.2).

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

A fost studiat un număr insuficient de pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min. În consecință, nu este recomandată utilizarea 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 sunt ibuprofenul și acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și timp de 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

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

Evenimente renale grave, inclusiv insuficiență renală acută, au fost raportate la pemetrexed atât în monoterapie cât și în asociere cu alți agenți chimioterapeutici. 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 asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor sugestive pentru diabetul insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

Efectul pemetrexed asupra colecțiilor lichidiene, cum sunt revărsatele pleurale sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază 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 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 cancer. 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 6 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abțință. Din cauza posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să determine

infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea de spermă înainte de începerea tratamentului.

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

Au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere la pacienți 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 reapariție a leziunilor post-iradiere.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu 110,03 mg per doză [500 mg / m² suprafață corporală (pe baza unei medii a suprafeței corporale de 1,73 m²)], echivalentul a 5,51% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei \geq 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, cum este ibuprofenul $>$ 1600 mg/zi) și acidul acetilsalicilic în doze mai mari (\geq 1,3 g zilnic) pot să scadă eliminarea pemetrexed și, în consecință, să crească frecvența evenimentelor adverse ale pemetrexed. Ca atare, la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei \geq 80 ml/min), este necesară prudență atunci când se administrează doze mari de AINS sau 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/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de exemplu, ibuprofen) sau acid acetilsalicilic în doze mai mari trebuie evitată timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

În absența datelor cu privire la interacțiunea potențială cu AINS cu timp de înjumătățire plasmatică mai îndelungat, ca piroxicam și rofecoxib, administrarea lor concomitentă cu pemetrexed, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, trebuie întreruptă timp de cel puțin 5 zile înainte, în ziua 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 determinarea de către pemetrexed a unei inhibiții semnificative clinic a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxicelor:

Din cauza riscului trombotic crescut la pacienții cu cancer, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intra-individuală mare a statusului coagulării în cursul afecțiunilor și

posibilitatea interacțiunilor dintre anticoagulantele orale și chimioterapia anticanceroasă necesită o intensificare a monitorizării INR (International Normalised Ratio), dacă se decide tratarea pacientului cu anticoagulante orale.

Utilizare concomitentă contraindicată: vaccinul împotriva febrei galbene - risc de afecțiune 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 afecțiune sistemică, posibil letală.

Riscul este crescut la persoanele care au deja imunosupresie prin afecțiunea lor de bază. Se va utiliza un vaccin cu virus inactivat, dacă este disponibil (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la femei și bărbați

Femeile de vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pemetrexed. Pemetrexed poate cauza efecte genotoxice. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să nu procreeze în cursul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Sunt recomandate măsurile contraceptive sau abținerea.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea pemetrexed la gravide dar se suspectează că, similar altor antimetaboliți, pemetrexed cauzează malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în cursul sarcinii cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, după luarea atenției 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. Cu toate acestea, 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 transaminazelor, alopecia, fatigabilitatea, deshidratarea, erupția cutanată tranzitorie, infecția/sepsis-ul și neuropatia. Rar, s-au înregistrat sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și severitatea reacțiilor adverse raportate la > 5 % din 168 pacienți cu mezoteliom care au fost randomizați pentru a li se administra cisplatină și pemetrexed precum și la 163 pacienți cu mezoteliom randomizați pentru a li se administra cisplatină în

monoterapie. În ambele brațe de tratament, pacienților cărora nu li s-a administrat chimioterapie anterioară, li s-a administrat suplimentare completă cu acid folic și vitamina B₁₂.

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă*	Pemetrexed/cisplatină		Cisplatină	
			(N= 168)		(N = 163)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Nr. scăzut de neutrofile/granulocite	56,0	23,2	13,5	3,1
		Nr. scăzut de leucocite	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobină scăzută	26,2	4,2	10,4	0,0
		Nr. scăzut de trombocite	23,2	5,4	8,6	0,0
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Deshidratare	6,5	4,2	0,6	0,6
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie senzorială	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecvente	Tulburări ale gustului	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită	5,4	0,0	0,6	0,0
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vărsături	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatită/Faringită	23,2	3,0	6,1	0,0
		Greață	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Constipație	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecvente	Dispepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Creștere a creatininei	10,7	0,6	9,8	1,2
		Clearance al creatininei scăzut**	16,1	0,6	17,8	1,8

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	47,6	10,1	42,3	9,2
--	------------------	----------------	------	------	------	-----

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

** care este derivat din termenul „alte tulburări renale/genito-urinare”.

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

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

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC și care a fost raportată la ≥ 1 % și ≤ 5 % din pacienții care au fost randomizați să li se administreze cisplatină și pemetrexed include: insuficiență renală, infecție, febră, neutropenie febrilă, AST, ALT și GGT crescute, urticarie și dureri toracice.

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

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și severitatea reacțiilor adverse care au fost raportate la > 5 % din 265 pacienți randomizați să li se administreze pemetrexed în monoterapie cu suplimentare de acid folic și vitamină B₁₂ și din 276 pacienți randomizați să li se administreze docetaxel în monoterapie.

Toți pacienții au avut diagnosticul de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat și li s-a administrat chimioterapie anterioară.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Nr. scăzut de granulocite/neutrofile	10,9	5,3	45,3	40,2
		Nr. scăzut de leucocite	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobină scăzută	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecvente	Nr. scăzut de trombocite	8,3	1,9	1,1	0,4
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vărsături	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatită/Faringită	14,7	1,1	17,4	1,1
		Greută	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frecvente	Constipație	5,7	0,0	4,0	0,0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a ALAT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Creștere a ASAT (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Afecțiuni cutanate și țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie/descuamare	14,0	0,0	6,2	0,0

	Frecvente	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frecvente	Febră	8,3	0,0	7,6	0,0

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

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

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

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC care a fost raportată la $\geq 1\%$ și $\leq 5\%$ din pacienții care au fost randomizați să li se administreze pemetrexed include: infecție fără neutropenie, neutropenie febrilă, reacție alergică/hipersensibilitate, creștere a creatininei, neuropatie motorie, neuropatie senzorială, eritem polimorf și durere abdominală.

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

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

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și severitatea reacțiilor adverse considerate ca având o posibilă legătură cu medicația de studiu și care au fost raportate la $>5\%$ din 839 pacienți cu NSCLC randomizați să li se administreze cisplatină și pemetrexed și din 830 pacienți cu NSCLC randomizați să li se administreze cisplatină și gemcitabină. Tuturor pacienților li s-a administrat medicația de studiu ca tratament inițial al NSCLC local avansat sau metastazat și la ambele grupuri de tratament s-a administrat suplimentar acid folic și vitamina B₁₂.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă**	Pemetrexed/cisplatină (N=839)		Gemcitabină/cisplatină (N=830)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 – 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Scăderea hemoglobinemiei	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Scăderea numărului de neutrofile/granulocite	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Scăderea numărului de leucocite	17,8	4,8*	20,6	7,6*

		Scăderea numărului de trombocite scăzute	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie senzorială	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Tulburări ale gustului	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vărsături	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Constipație	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatită/ Faringită	13,5	0,8	12,4	0,1
	Diaree fără colostomie	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Frecvente	Dispepsie/ pirozis	5,2	0,1	5,9	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie/ descuamare	6,6	0,1	8,0	0,5
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Creșterea creatininemiei	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	42,7	6,7	44,9	4,9

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

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

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

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

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

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

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

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și severitatea reacțiilor adverse considerate a fi posibil legate de medicamentele în studiu, și care au fost raportate la $> 5\%$ din cei 800 de pacienți care au fost repartizați aleatoriu să li se administreze pemetrexed în monoterapie și 402 pacienți repartizați aleatoriu să li se administreze placebo în monoterapie în perioada de întreținere cu pemetrexed

(JMEN: N= 663) sau să continue tratamentul de întreținere cu pemetrexed (PARAMOUNT: N=539). Toți pacienții au fost diagnosticați cu NSCLC stadiul IIIB sau IV și au primit anterior chimioterapie pe bază de platină.

Pacienții din ambele brațe de studiu au primit suplimentare cu acid folic și vitamina B12.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența*	Reacția adversă**	Pemetrexed*** (N =800)		Placebo*** (N =402)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Scăderea hemoglobinemiei	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frecvente	Scăderea numărului de leucocite	5,8	1,9	0,7	0,2
		Scăderea numărului de neutrofile	8,4	4,4	0,2	0,0
Tulburări ale sistemului	Frecvente	Neuropatie senzorială	7,4	0,6	5,0	0,2
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frecvente	Vărsături	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucozită/ Stomatită	6,8	0,8	1,7	0,0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Creștere a AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie/ descumare	8,1	0,1	3,7	0,0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare s	Foarte frecvente	Fatigabilitate	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frecvente	Durere	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edem	5,6	0,0	1,5	0,0
Tulburări renale	Frecvente	Tulburări renale****	7,6	0,9	1,7	0,0

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

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

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

***Tabelul cu reacțiile adverse integrate combină rezultatele studiului JMEN, pemetrexed în menținere (N=663) și PARAMOUNT continuarea pemetrexed în menținere (N= 539)

****Termenul combinat include creșterea creatinemiei, scăderea ratei de filtrare glomerulară, insuficiență renală și renal/genitourinară-alte.

Toxicitatea CTC clinic relevantă, de orice grad, care a fost raportată la $\geq 1\%$ și $\leq 5\%$ dintre pacienții care au fost randomizați să li se administreze pemetrexed, include: neutropenie febrilă, infecție, scăderea numărului de trombocite, scăderea clearance-ului creatininei, diaree, constipație, edem, alopecie, creșterea creatininei, prurit, febră (în absența neutropeniei), afectare a suprafeței oculare (inclusiv conjunctivă), lăcrimare crescută și scăderea ratei de filtrare glomerulară, amețeli și neuropatie motorie.

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

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

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

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

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

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

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

Mai puțin frecvent, la pacienții tratați cu pemetrexed au fost raportate cazuri de edem.

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

Sepsis-ul, uneori letal, a fost raportat frecvent în timpul studiilor clinice cu pemetrexed.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienți tratați cu pemetrexed, în timpul perioadei post autorizare:

Hiperpigmentarea a fost raportată frecvent.

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

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

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

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

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

S-au raportat rareori cazuri de anemie hemolitică mediată imun la pacienții aflați în tratament cu pemetrexed.

Au fost raportate rare cazuri de șoc anafilactic.

A fost raportat cu o frecvență necunoscută edemul eritematos, în special al membrilor inferioare.

Afecțiuni infecțioase sau ne-infecțioase ale dermului, hipodermului și/sau țesutului subcutanat au fost raportate cu frecvență necunoscută (ex.: hipodermită acută bacteriană, pseudocelelulită, dermatită).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului raportate 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 Stada (pemetrexed) este un medicament antineoplazic, anti-folat multi-țintă, care acționează prin perturbarea unor procese metabolice cruciale folat-dependente, esențiale pentru replicarea celulară.

Studiile in vitro au arătat că pemetrexed se comportă ca un antifolat multi-țintă prin inhibarea timidilat sintetazei (TS), dihidrofolat reductazei (DHFR) și glicinamid ribonucleotid formiltransferazei (GARFT), care sunt enzimele cheie, folat-dependente, pentru biosinteza de novo a nucleotidelor

timidinice și purinice. Pemetrexed 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, pemetrexed este rapid și eficient transformat în forme poliglutamice de către enzima folil-poliglutam-sintetază. Formele poliglumate sunt reținute în celule și sunt inhibitori chiar mai potenți ai TS și GARFT. Poliglumarea 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 poliglumați au un timp crescut de înjumătățire intracelulară, ceea ce are ca rezultat acțiunea prelungită a medicamentului în celulele maligne.

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține pemetrexed la toate subgrupele de copii și adolescenți, în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2)

Eficacitatea clinică:

Mezoteliom:

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

În timpul studiului, în tratamentul pacienților a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic și vitamină B₁₂ pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a acestui studiu a fost efectuată la populația reprezentată de toți pacienții repartizați 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 rezumate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea pemetrexed administrat concomitant cu cisplatină comparativ cu cisplatină în monoterapie 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) (ÎI 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) (ÎI 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) (ÎI 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** (ÎI 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, testul exact Fisher*	< 0.001		< 0.001	

Prescurtare: ÎI = 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)

Utilizarea scalei de Simptome pentru Cancerul Pulmonar a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în brațul de tratament cu Pemetrexed/cisplatină (212 pacienți) versus brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți). 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 grupa 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 doza de 500 mg/m² a fost studiată în monoterapie la 64 pacienți fără chimioterapie anterioară cu mezoteliom pleural malign 64. Rata generală de răspuns a fost 14,1 %.

NSCLC, linia a doua de tratament:

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de faza 3 al 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 de tratat, n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (populația de tratat n = 288).

Chimioterapia anterioară nu a inclus Pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a fost în favoarea Pemetrexed față de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n=399, 9,3 față de 8,0 luni, RR ajustat = 0,78; Î 95%=0,61-1,00, p=0,047) și a fost în favoarea docetaxel pentru carcinoamele cu histologie scuamoasă (n=172, 6,2 față de 7,4 luni, RR ajustat = 1,56; Î 95%=1,08-2,26, p=0,018). Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic ale profilului de siguranță al Pemetrexed în cadrul subgrupurilor histologice.

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

Eficacitatea Pemetrexed comparativ cu docetaxel la populația de tratat cu NSCLC

	Pemetrexed	Docetaxel
Timpul de supraviețuire (luni)	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana (luni)	8.3	7.9
• Î 95% al mediane	(7.0 - 9.4)	(6.3 - 9.2)
• RR	0.99	
• Î 95% al RR	(0.82- 1.20)	
• Valoarea p de non-inferioritate (RR)	0.226	
Supraviețuirea fără progresie (luni)	(n = 283)	(n = 288)
Mediana	2.9	2.9
RR (Î 95%)	0.97 (0.82 - 1.16)	
Timpul până la eșecul tratamentului (TET - luni)	(n = 283)	(n = 288)
Mediana	2.3	2.1
RR (Î 95%)	0.84 (0.71 - .997)	
Răspunsul (nr. calificați pt. 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 (intention to treat); n = mărimea totală a populației.

NSCLC, prima linie de tratament:

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

Analiza eficacității primare s-a bazat pe populația ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilității criteriilor finale de evaluare a eficacității pentru populația care s-a calificat pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacității utilizând populația PQ sunt concordante cu analizele pentru populația ITT și susțin non-inferioritatea asocierii AC față de GC.

Supraviețuirea fără progresie (SFP) și rata generală de răspuns au fost similare între brațele de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru Pemetrexed plus cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină plus cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; ÎI 95% 0,94-1,15) și rata generală de răspuns a fost 30,6% (ÎI 95% 27,3-33,9) pentru Pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (ÎI 95% 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parțial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienți au fost selectați aleatoriu pentru evaluare).

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

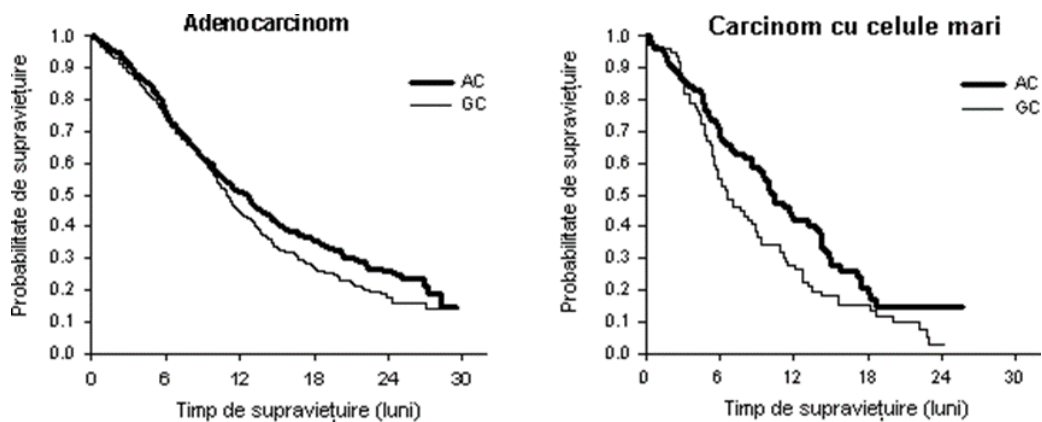
Eficacitatea Pemetrexed administrat concomitent cu cisplatină comparativ cu gemcitabină administrat concomitent cu cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici – Populația ITT și subgrupurile histologice

Populația ITT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (ÎI 95%)				Risc relativ ajustat (RR) (ÎI 95%)	Superioritate a valorii p
	Pemetrexed + cisplatină		Gemcitabină + cisplatină			
Populația ITT (N = 1725)	10.3 (9.8 - 11.2)	N = 862	10.3 (9.6 - 10.9)	N = 863	0.94 ^a (0.84 - 1.05)	0.259
Adenocarcinom (N=847)	12.6 (10.7 - 13.6)	N = 436	10.9 (10.2 - 11.9)	N = 411	0.84 (0.71-0.99)	0.033
Celule mari (N = 153)	10.4 (8.6 - 14.1)	N = 76	6.7 (5.5 - 9.0)	N = 77	0.67 (0.48-0.96)	0.027
Altele (N = 252)	8.6 (6.8 - 10.2)	N = 106	9.2 (8.1 - 10.6)	N = 146	1.08 (0.81-1.45)	0.586
Celule scuamoase (N = 473)	9.4 (8.4 - 10.2)	N = 244	10.8 (9.5 - 12.1)	N = 229	1.23 (1.00-1.51)	0.050

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

^aNon-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 (p <.001).

Curba Kaplan Meier a supraviețuirii generale în funcție de tipul histologic



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

Pacienții tratați cu Pemetrexed și cisplatină au necesitat mai puține transfuzii (16,4% față de 28,9%, $p < 0.001$), transfuzii de masă eritrocitară (16,1% față de 27,3%, $p < 0.001$) și transfuzii de masa trombocitară (1,8% față de 4,5%, $p = 0.002$). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoetină/darbepoetină (10,4% față de 18,1%, $p < 0.001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, $p = 0.004$) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 7,0%, $p = 0.021$).

NSCLC, tratamentul de întreținere:

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de faza 3 (JMEN), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu Pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (best supportive care, BSC) ($n = 441$) cu cea a placebo plus BSC ($n = 222$) la pacienți cu cancer pulmonar 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. Pacienții au primit 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. Pacienții au primit tratament de întreținere cu Pemetrexed pentru o perioadă mediană de 5 cicluri și cu placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) au primit ≥ 6 cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4%) a primit ≥ 10 cicluri de tratament cu Pemetrexed.

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

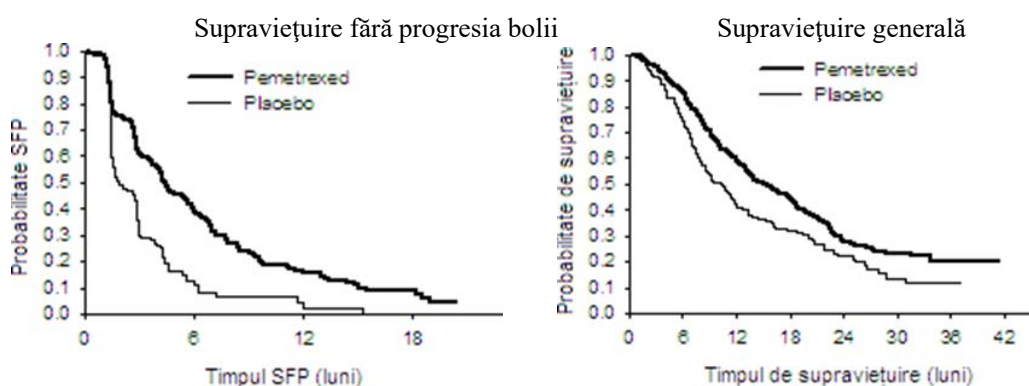
În concordanță cu alte studii cu Pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă ($n = 430$, populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru brațul cu Pemetrexed și de 1,8 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,47, IÎ 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, IÎ 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 a sugerat că pemetrexed nu are nici un 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 ALIMTA față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:



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=359) cu placebo 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 prima linie, reprezentat de asocierea Pemetrexed cu cisplatină. Din 939 de pacienți tratați cu Pemetrexed în asociere cu inducție cu cisplatină în linia întâi, 539 de pacienți au fost repartizați aleatoriu pe tratamentul de întreținere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienții repartizați randomizat 44,9 % au avut un răspuns complet /parțial și 51,9 % au înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu Pemetrexed și cisplatină.

Pacienții repartizați aleatoriu la tratamentul de întreținere a fost necesar să fi avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Timpul median de la inițierea tratamentului cu Pemetrexed în asociere cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreținere a fost de 2,96 luni atât pe brațul pemetrexed cât și pe brațul tratat cu placebo. Pacienții repartizați randomizat au primit 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 efectuat în medie de 4 cicluri de tratament de întreținere cu Pemetrexed și 4 cicluri cu placebo. Un total de 169 pacienți (47,1 %) a finalizat ≥ 6 cicluri de întreținere cu Pemetrexed reprezentând cel puțin 10 cicluri totale de Pemetrexed.

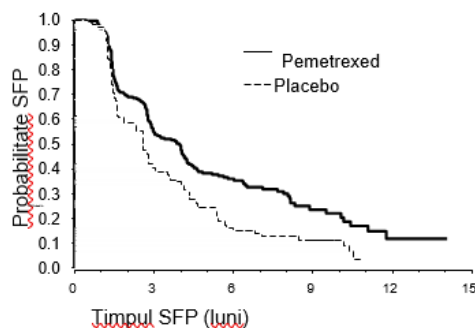
Studiul a îndeplinit obiectivul primar și a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a PFS pe brațul cu Pemetrexed față de brațul cu placebo (n= 472, populație revizuită independent; respectiv mediana la 3,9 și 2,6 luni) (rata de risc= 0,64, 95% CI=0,51-0,81, p=0,0002). Analiza independentă a tomografiilor 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 cu Pemetrexed plus cisplatină în linia întâi, a fost de 6,9 luni pentru brațul cu Pemetrexed și 5,6 luni pentru brațul cu placebo (rata de risc= 0,59% 95% CI=0,47-0,74).

Ulterior inducției prin asociere Pemetrexed cu cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu Pemetrexed a fost statistic superior față de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni comparative cu 11,0 luni, rata de risc=0,78 , 95%ÎI=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul acestei analize preliminare a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienții din grupul tratat cu Pemetrexed față de 21,7% în grupul la care s-a administrat placebo. Efectul relativ al tratamentului cu Pemetrexed a fost coerent pe plan intern în subgrupuri

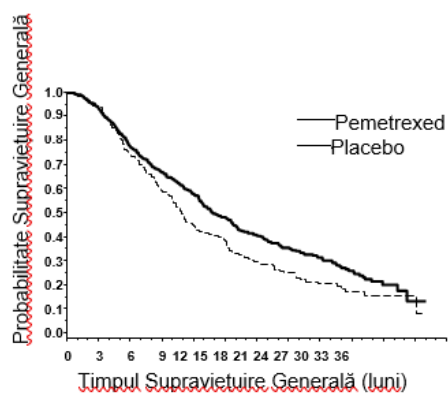
(inclusiv stadiul bolii, reacția la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate SG și SFP. Ratele de supraviețuire de 1 an și 2 ani pentru pacienții tratați cu Pemetrexed au fost de 58% respectiv 32 % comparativ cu 45% și 21 % pentru pacienții la care s-a administrat placebo. De la începutul terapiei de inducție de primă linie cu Pemetrexed și cisplatină, mediana SG a pacienților a fost 16,9 luni pentru grupul tratat cu Pemetrexed și 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc=0,78 , 95%CI=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 doză de întreținere 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 pemetrexed după administrarea ca monoterapie au fost evaluate la 426 pacienți cu cancer cu diferite tumori solide, 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 afectată 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 al 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 proportional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Acetilcisteina

Hidroxid de sodiu 10% (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric 10% (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 studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis:

4 ani pentru flacoanele conținând 100 mg/flacon sau 500 mg/flacon

2 ani pentru flacoanele conținând 1000 mg/flacon

După prima deschidere, utilizați imediat

Soluții perfuzabile

Atunci când sunt preparate în conformitate cu instrucțiunile, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de Pemetrexed Stada nu conțin conservanți antimicrobieni. Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite și soluției perfuzabile de pemetrexed utilizate, au fost demonstrate pentru 72 ore în condiții de refrigerare. (2°C - 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., cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flaconul nedeschis:

A se păstra la frigider (2°C- 8°C).

A nu se congela.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Concentratul este ambalat în flacon transparent din sticlă de tip I cu dop de cauciuc clorobutilic cu film fluoropolimeric și capsă detașabilă din aluminiu.

Fiecare flacon conține pemetrexed 25 mg / ml.

Ambalaj cu 1 flacon x 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ambalaj cu 1 flacon x 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă .

Ambalaj cu 1 flacon x 40 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă .

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

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 Stada. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita eliberarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant și se administrează în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
4. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie din policlorură de vinil căptușite cu poliiolefine.
5. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie examinate vizual pentru a se vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.
6. Soluțiile de pemetrexed sunt doar pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții pentru preparare și administrare:

Similar 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 de 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

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14393/2022/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022