REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

Excipienţi cu efect cunoscut:
Fiecare a 100 mg conţine sodiu mai puțin de 1 mmol (11 mg).
Fiecare flacon a 500 mg conţine sodiu aproximativ 2,34 mmol (54 mg).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la galben deschis sau galben verzui.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

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

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

Pemetrexed Seacross este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreţinere 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 pacienţi a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină (vezi pct. 5.1).

Pemetrexed Seacross este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienţi 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 şi mod de administrare

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

Pemetrexed Seacross în asociere cu cisplatină
Doza recomandată de Pemetrexed Seacross este de 500 mg/m^2 (aria suprafeţei 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/m^2 aria suprafeţei corporale, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei cu pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile. Pacienţilor trebuie să li se administreze tratament antiemetic corespunzător şi hidratare adecvată înainte şi/sau după administrarea de cisplatină (vezi, de asemenea şi, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină, pentru recomandări specifice cu privire la administrarea dozelor).

Pemetrexed Seacross în monoterapie
La pacienţii trataţi pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza recomandată de Pemetrexed Seacross este 500 mg/m^2 (aria suprafeţei corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile.

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

Pentru a scădea toxicitatea, pacienţilor trataţi cu pemetrexed trebuie să li se administreze şi suplimente cu vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienţilor trebuie să li se administreze zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conţină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele şapte zile anterioare administrării primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puţin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei şi timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. De asemenea, pacienţilor trebuie să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B_{12} (1000 micrograme) în săptămâna anterioară administrării primei doze de pemetrexed şi o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecţii de vitamină B_{12} se pot administra în aceeaşi zi cu pemetrexed.

Monitorizare
La pacienţii cărora li se administrează pemetrexed, înaintea administrării fiecărei doze, trebuie efectuată hemoleucograma completă, incluzând formula leucocitară (FL) şi numărătoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie $\geq$ 1500 celule/mm^3, iar trombocitele trebuie să fie $\geq$ 100000 celule/mm^2.

Clearance-ul creatininei trebuie să fie $\geq$ 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) şi alanin amino-transferaza (ALT sau GPT) trebuie să fie

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

Ajustări ale dozei
Ajustările dozei la începutul unui nou ciclu trebuie să se bazeze pe valorile minime ale parametrilor hematologice sau pe maximul toxicităţii non-hematologice din ciclul precedent al terapiei. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcţie de recuperare, dozele trebuie ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 şi 3, care se aplică pentru pemetrexed Seacross utilizat în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

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

[a] Aceste criterii corespund definiției de sângerare de grad ≥ 2 conform Criteriilor commune de toxicitate ale Institutului Naţional 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 recomandarile din Tabelul 2.

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

[a] Conform criteriilor comune de toxicitate ale Institutului Naţional al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)
[b] Excluzând neurotoxicitatea

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

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

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

[a] Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Naţional al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

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

Grupe speciale de pacienţi

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

Copii şi adolescenţi
Pemetrexed Seacross nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi în indicaţiile de mezoteliom pleural malign şi cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici.

Pacienţi cu insuficienţă renală (formula standard Cockcroft şi Gault sau rata filtrării glomerulare măsurate cu metoda clearance-ului plasmatic al Tc99m-DPTA)
Pemetrexed se elimină în principal nemodificat, prin excreţie renală. În studiile clinice, pacienţii cu clearance al creatininei ≥ 45 ml/min nu au necesitat alte ajustări ale dozei decât cele recomandate pentru toţi pacienţii. La pacienţii cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min, datele asupra utilizării pemetrexed sunt insuficiente; în consecinţă, în aceste cazuri, utilizarea pemetrexed nu este recomandată (vezi pct.4.4).

Pacienţi cu insuficienţă hepatică
Nu au fost identificate relaţii între AST (SGOT), ALT (SGPT) sau bilirubina totală şi farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienţii cu insuficienţă hepatică, cu valori ale bilirubemiei > 1,5 ori limita superioară a valorii normale şi/sau valori serice ale transaminazelor > 3,0 ori limita superioară a valorii normale (în cazul absenţei metastazelor hepatice) sau > 5,0 ori limita superioară a valorii normale (în cazul prezenţei metastazelor hepatice) nu au fost studiaţi în mod specific.

Mod de administrare:

Pentru precauţii necesare în vederea manipulării sau administrării Pemetrexed Seacross, vezi pct. 6.6.

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

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
Alăptare (vezi pct.4.6).
Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

şi anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei mielosupresia este forma de toxicitate care impune limitarea dozei. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru mielosupresie în cursul terapiei, iar pemetrexed nu trebuie administrat pacienţilor până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu a revenit la ≥ 1500 celule/mm^3, iar numărul de trombocite nu a revenit la ≥ 100000 celule/mm^3. Scăderile dozei pentru curele ulterioare se bazează pe cea mai mică valoare a NAN şi a numărului de trombocite şi pe toxicitatea non-hematologică maximă observate în ciclul precedent (vezi pct. 4.2).

Atunci când a fost administrat pretratament cu acid folic şi vitamină B_{12} s-au raportat toxicitate mai scăzută şi reducerea toxicităţii hematologice şi non-hematologice de grad 3/4 cum ar fi neutropenia, neutropenia febrilă şi infecţia cu neutropenie de grad 3/4. În consecinţă, toţi pacienţii trataţi cu pemetrexed trebuie să fie instruiţi să utilizeze acid folic şi vitamina B_{12}, ca măsură profilactică de reducere a toxicităţii legate de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienţii care nu au fost pretrataţi cu un corticosteroid, s-au raportat reacţii cutanate. Pretratamentul cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să reducă incidenţa şi severitatea reacţiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

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

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 până la 79 ml/min) trebuie să evite să utilizeze medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofenul şi acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) timp de 2 zile înainte de cura de tratament, în ziua administrării de premetrexed şi timp de 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).
La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată care sunt eligibili pentru terapie cu pemetrexed, administrarea AINS cu timp de înjumătăţire plasmatică lung trebuie întreruptă cu cel puţin 5 zile înainte de cura de tratament, în ziua administrării de premetrexed şi cel puţin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

Evenimente renale grave, inclusiv insuficienţă renală acută, au fost raportate în cazul utilizării de pemetrexed, atât în monoterapie cât şi în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Mulţi dintre pacienţii la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc pentru dezvoltarea evenimentelor renale, incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet zaharat preexistente. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente 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 colecţiilor lichidiene, cum ar fi revărsatele pleurale sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienţi cu tumori solide şi colecţii lichidiene stabile, a arătat că nu este nicio diferenţă între concentraţiile plasmatice normalizate cu doza sau a valorilor clearance-ului pentru pemetrexed, în comparaţie cu pacienţii care nu prezintă colecţii lichidiene. Astfel, drenarea acestor colecţii lichidiene înainte de administrarea pemetrexed trebuie luată în considerare, dar poate să nu fie necesară.

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

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

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

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

Pemetrexed poate avea efecte genetice dăunătoare. Bărbaţii maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiţi să nu procreeze în cursul tratamentului şi timp de până la 3 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abstinenţă. Din cauza posibilităţii ca tratamentul cu pemetrexed să determine infertilitate ireversibilă, bărbaţii sunt sfătuiţi să solicite consiliere privind conservarea spermei înainte de începerea tratamentului.

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

Au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere la pacienţii care au făcut radioterapie înaintea, în timpul sau după tratamentul cu pemetrexed. Trebuie acordată o atenţie specială acestor pacienţi şi este necesară precauţie în utilizarea altor medicamente radiosensibilizante.

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

Excipienţi
Acest medicament conține sodiu mai puțin decât 1 mmol (11 mg) per doză, adică practic “nu conţine sodiu”.
Pemetrexed Seacross 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă Acest medicament conține sodiu aproximativ 2,35 mmol (54 mg) per doză, echivalent cu 2,7 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. A se lua în considerare la pacienții care urmează o dietă hiposodată.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat pe cale renală, prin secreţie tubulară şi în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice de ansă, compuşi cu platină, ciclosporină) poate determina prelungirea peroadei de clearance a pemetrexedului. Aceste asocieri trebuie utilizate cu prudenţă. Dacă este necesar, clearance- ul creatininei trebuie atent monitorizat.

Administrarea concomitentă a altor substanţe secretate tubular (de exemplu probenecid, penicilină) poate determina prelungirea peroadei de clearance a pemetrexedului. Administrarea concomitentă cu pemetrexed trebuie făcută cu prudenţă. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie atent monitorizat.

La pacienţii cu funcţie renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofenul > 1600 mg/zi) şi acidul acetilsalicilic în doze mai mari (≥ 1,3 g zilnic) pot să scadă eliminarea pemetrexed şi, în consecinţă, să crească frecvenţa evenimentelor adverse la pemetrexed. Prin urmare, la pacienţii cu funcţie renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), este necesară prudenţă atunci când se administrează doze mari de AINS sau acid acetilsalicilic în doze mai mari concomitent cu pemetrexed.

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 la 79

ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de exemplu ibuprofen sau acid acetilsalicilic) în doze mai mari trebuie evitată timp de 2 zile înainte de cura de terapie, în ziua administrării de pemetrexed şi 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).
În absenţa datelor cu privire la interacţiunea potenţială cu AINS cu timp de înjumătăţire plasmatică mai îndelungat, cum sunt piroxicam şi rofecoxib, administrarea lor concomitentă cu pemetrexed, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, trebuie întreruptă cu cel puţin 5 zile înainte de cura de terapie, în ziua şi cel puţin 2 zile după administrarea pemetrexed (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară administrarea concomitentă de AINS, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru toxicitate, în special mielosupresie şi toxicitate gastrointestinală.

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

Interacţiuni comune ale tuturor citotoxicelor
Din cauza riscului trombotic crescut la pacienţii cu neoplazii, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intra - individuală mare a statusului coagulării în cursul bolilor şi posibilitatea interacţiunilor dintre anticoagulantele orale şi chimioterapia antineoplazică 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 boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă / Contracepţia la femei şi bărbaţi
Pemetrexed poate determina efecte genotoxice. Femeile de vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de până la 6 luni după acesta. Bărbaţii maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiţi să folosească metode contraceptive eficace și să nu procreeze în cursul tratamentului şi timp de până la 3 luni după acesta.

Sarcina
Nu există date cu privire la utilizarea pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, la fel ca alţi antimetaboliţi, pemetrexed determină malformaţii congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animal au evidenţiat toxicitate asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în cursul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar, după luarea atentă în considerare a necesităţilor mamei şi a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

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

Fertilitatea
Din cauza posibilităţii ca tratamentul cu pemetrexed să producă infertilitate ireversibilă, bărbaţii sunt sfatuiţi să solicite consiliere de specialitate pentru conservarea de spermă, înainte de începerea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuşi, s-a raportat că pemetrexed poate să determine oboseală. În consecinţă, pacienţii trebuie avertizaţi să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje dacă apare această reacţie.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

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

Prezentarea tabelară a reacţiilor adverse

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

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

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

Aparate, sisteme şi organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
Infecţii şi infestări	Infecţie[a] Faringită	Sepsis[b]			Dermo-hipodermită	
Tulburări hematologi-ce şi limfatice	Neutropenie Leucopenie Scăderea hemoglobinemiei	Neutropenie febrilă Scăderea numărului-de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imun		Reacţie alergică/ hipersensib-		Șoc anafilactic		

		ilitate				
Tulburări metabolice şi de nutriţie		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 Keratoconjuctivită uscată Edem periorbital Afectare a suprafeţei oculare				
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Angină pectorală Infarct miocardic Boală coronariană Aritmie Supraventri-culară			
Tulburări vasculare			Ischemie periferică[c]			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară Pneumonie interstițială[b d]			
Tulburări Gastrointes-tinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diareea Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie Gastrointest-inală Perforație intestinală Esofagită			

			Colită [e]			
Tulburări hepatobiliare		Creştere a valorilor ALT (GPT) Creştere a valorilor AST (GOT)		Hepatită		
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Erupţie cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eriterm polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson[b] Necroliză epidermică toxică[b] Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos[f] Pseudocelulită Dermatită Eczema Prurit	
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creştere a creatininei[e]	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară				Diabetul insipid nefrogen Necroza tubulară renală
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Febră Durere Edem Dureri toracice Inflamația mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gamaglutam-iltransferazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen „recall”		

[a] cu saufără neutropenie
[b] letală, în unele cazuri

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

Raportarea reacţiilor adverse
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Pemetrexed este un medicament antineoplazic antifolat, multi-ţintă, care acţionează prin perturbarea unor procese metabolice cruciale folat-dependente, esenţiale pentru replicarea celulară.

Mecanism de acţiune

Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed se comportă ca un antifolat multi-ţintă prin inhibarea timidilat sintetazei (TS), dihidrofolat reductazei (DHFR) şi glicinamid ribonucleotid formiltransferazei GARFT), care sunt enzimele cheie, folat-dependente, pentru biosinteza *de novo* a nucleotidelor timidinice şi purinice. Pemetrexed este transportat în celulă atât de purtătorul de folat redus cât şi de sistemele de transport membranare ale proteinelor care leagă folaţii. Odată ajuns în celulă, pemetrexed este rapid şi eficient transformat în forme poliglutamat de către enzima folil-poliglutamat-sintetază. Formele poliglutamat sunt reţinute în celule şi sunt inhibitori chiar mai potenţi ai TS şi GARFT. Poliglutamarea este un proces dependent de timp şi de concentraţie, care are loc în celulele tumorale şi, într-o măsură mai mică, în ţesuturile normale. Metaboliţii poliglutamaţi au un timp crescut de înjumătăţire intracelulară, ceea ce are ca rezulat acţiunea prelungită a medicamentului în celulele maligne.

Eficacitate clinică

Mezoteliom

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

În timpul studiului, în tratamentul pacienţilor a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic şi vitamină B_{12} pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a acestui studiu a fost efectuată la populaţia reprezentată de toţi pacienţii repartizaţi aleator într-unul din braţele de tratament cărora li s-a administrat medicamentul de studiu (randomizaţi şi trataţi). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienţii cărora li s-a administrat suplimentare cu acid folic şi vitamina B_{12} pe întregul parcurs al studiului (pacienţi cu suplimentare completă). Rezultatele acestor analize ale eficacităţii sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos:

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

	Pacienţi randomizaţi şi trataţi		Pacienţi cu suplimentare completă	
Parametrul de eficacitate	Pemetrexed/ Cisplatină (N = 226)	Cisplatină (N = 222)	Pemetrexed/ Cisplatină (N = 168)	Cisplatină (N = 163)
Supravieţuirea generală mediană (luni) (IÎ 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) (IÎ 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 eşecul tratamentului (luni) (II 95%)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Valoarea p Log Rank*	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns** (IÎ 95%)	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Valoarea p a testului exact Fisher*	< 0,001		< 0,001	

Abreviere: IÎ= interval de încredere
* valoarea p se referă la comparaţia dintre braţele de tratament.
** În braţul de tratament cu pemetrexed/cisplatină, pacienți randomizaţi şi trataţi (N = 225) şi cu suplimentare completă (N = 167).

O ameliorare semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere şi dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în braţul de tratament cu pemetrexed/cisplatină (212 pacienţi) faţă de braţul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienţi) a fost demonstrată utilizând scala de Simptome pentru Cancerul Pulmonar. Au fost observate, de asemenea, diferenţe semnificative statistic între testele funcţiei pulmonare. Separarea dintre braţele de tratament a fost realizată de ameliorarea funcţiei pulmonare în braţul de tratament cu pemetrexed/cisplatină şi de deteriorarea în timp a funcţiei pulmonare în braţul de control.

Există date limitate la pacienţi cu mezoteliom pleural malign trataţi cu pemetrexed în monoterapie. Pemetrexed în doză de 500 mg/m^2 a fost studiat în monoterapie la 64 pacienţi fără chimioterapie anterioară cu mezoteliom pleural malign. Rata generală de răspuns a fost 14,1%.

NSCLC, linia a doua de tratament

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

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

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

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

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

NSCLC, prima linie de tratament

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

asociere cu cisplatină (populaţia în intenţie de tratament [ITT] n = 862) a atins criteriul principal de evaluare şi a avut o eficacitate similară cu utilizarea de gemcitabină în asociere cu cisplatină (ITT n = 863) în ceea ce privește supravieţuirea generală (risc relativ ajustat 0,94; IÎ 95% 0,84-1,05). Toţi pacienţii incluşi în acest studiu au avut un status al performanţei ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacităţii primare s-a bazat pe populaţia ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilităţii criteriilor finale de evaluare a eficacităţii pentru populaţia care s-a calificat pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacităţii utilizând populaţia PQ sunt concordante cu analizele pentru populaţia ITT şi susţin non-inferioritatea asocierii PC faţă de GC. Supravieţuirea fără progresie (SFP) şi rata generală de răspuns au fost similare între braţele de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed în asociere cu cisplatină faţă de 5,1 luni pentru gemcitabină în asociere cu cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; IÎ 95% 0,94 - 1,15) şi rata generală de răspuns a fost 30,6% (IÎ 95% 27,3 - 33,9) pentru pemetrexed în asociere cu cisplatină faţă de 28,2% (IÎ 95% 25,0 - 31,4) pentru gemcitabină în asociere cu cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parţial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienţi au fost selectaţi aleatoriu pentru evaluare).

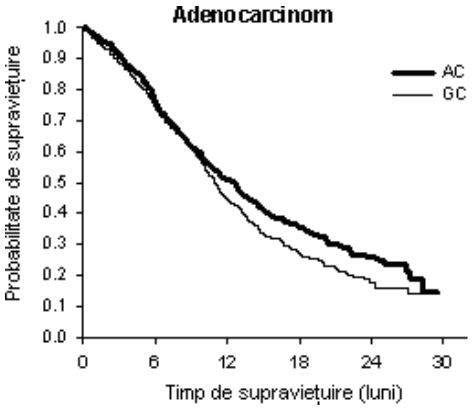
Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supravieţuirii generale a demonstrat diferenţe semnificative statistic asupra supravieţuirii în funcţie de braţul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

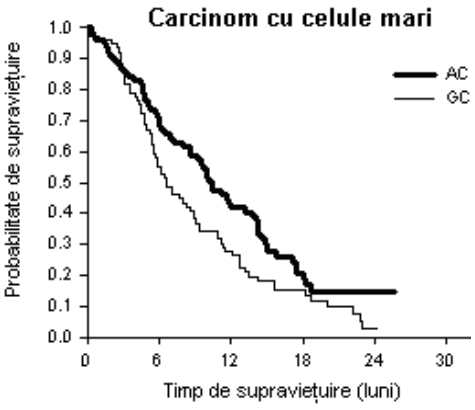
Tabelul 7. Eficacitatea pemetrexed + cisplatină comparativ cu gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – Populaţia ITT şi subgrupurile histologice

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

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

Curba Kaplan Meier a supravieţuirii generale în funcţie de tipul histologic





Nu au fost observate diferenţe relevante din punct de vedere clinic al profilului de siguranţă al pemetrexed în asociere cu cisplatină în cadrul diferitelor subgrupuri histologice.
Pacienţii trataţi cu pemetrexed în asociere cu cisplatină au necesitat mai puţine transfuzii (16,4% faţă de 28,9%, p < 0,001), transfuzii de masă eritrocitară (16,1% faţă de 27,3%, p < 0,001) şi transfuzii de masă trombocitară (1,8% faţă de 4,5%, p = 0,002). De asemenea, pacienţii au necesitat mai puţine administrări de eritropoetină/darbepoetină (10,4% faţă de 18,1%, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% faţă de 6,1%, p = 0,004) şi medicamente pe bază de fier (4,3% faţă 7,0%, p = 0,021).

NSCLC, tratament de întreţinere

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

Studiul şi-a atins criteriul principal şi a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed, faţă de cel la care s-a administrat placebo (n = 581, populaţie 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 pacienţilor a confirmat datele obţinute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a SG (supravieţuire generală) pentru populaţia generală (n = 663) a fost de 13,4 luni pentru braţul de studiu cu pemetrexed şi de 10,3 luni pentru braţul cu placebo, risc relativ = 0,79 (IÎ 95%: 0,65-0,95, p =0,01192).

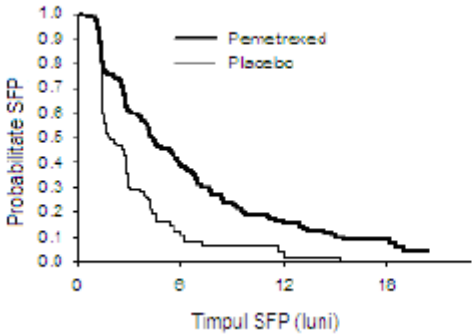
În concordanţă cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferenţă în eficacitate în funcţie de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienţii cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 430, populaţie evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru braţul cu pemetrexed şi de 1,8 luni pentru braţul cu placebo, risc relativ = 0,47, IÎ 95%: 0,37-0,60, p = 0,00001). Valoarea mediană a supravieţuirii generale (OS) la pacienţii cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 481) a fost de 15,5 luni pentru braţul cu

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

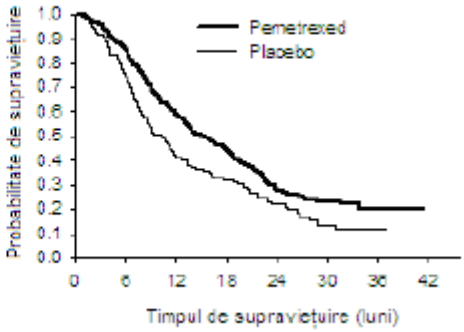
Nu s-au observat diferenţe relevante clinic ale profilului de siguranţă al pemetrexed în cadul subtipurilor histologice.

JMEN: Curba Kaplan Meier a supravieţuirii fără progresie a bolii (SFP) şi a supravieţuirii generale cu pemetrexed faţă de placebo la pacienţi cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:

Supravieţuire fără progresia bolii



Supravieţuire generală

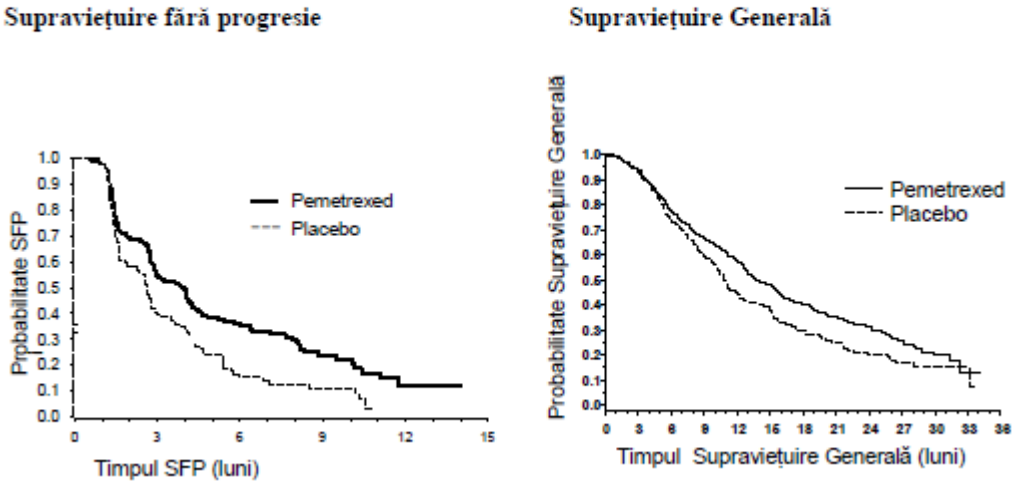


PARAMOUNT
Studiul multicentric, randomizat, dublu orb, de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea şi siguranţa tratamentului de întreţinere prin continuare cu pemetrexed plus cea mai bună asistenţă suportivă (n = 180) la pacienţi cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastazat (Stadiu IV) de alt tip histologic decât cel predominant cu celule scuamoase care nu a progresat după 4 cicluri de tratament de primă linie reprezentat de asocierea pemetrexed cu cisplatină. Din 939 de pacienţi trataţi cu pemetrexed în asociere cu cisplatină, 539 de pacienţi au fost repartizaţi randomizat să li se administreze tratamentul de întreţinere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienţii repartizaţi randomizat 44,9 % au avut un răspuns complet/parţial şi la 51,9 % s-a înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu pemetrexed şi cisplatină. Pentru pacienţii repartizaţi randomizat la tratamentul de întreţinere a fost necesar să fi avut un status al performanţei ECOG de 0 sau 1.Timpul median de la iniţierea tratamentului cu pemetrexed în asociere cu inducţie cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreţinere a fost de 2,96 luni atât pentru braţul de tratament cu pemetrexed cât şi pentru braţul cu administrare de placebo. Pacienţilor repartizaţi randomizat li s-a administrat tratament de întreţinere până la progresia bolii. Eficacitatea şi siguranţa au fost măsurate de la momentul repartizării randomizate, adică după finalizarea tratamentului de primă linie (inducţie). Pacienţilor li s-au administrat, în medie, 4 cicluri de tratament de întreţinere cu pemetrexed şi 4 cicluri cu placebo. Un total de 169 pacienţi (47,1%) au finalizat ≥ 6 cicluri de întreţinere cu pemetrexed, reprezentând cel puţin 10 cicluri totale de pemetrexed.

Studiul a îndeplinit criteriul principal şi a arătat o îmbunătăţire semnificativă statistic a SFP în braţul tratat cu pemetrexed, faţă de braţul cu administrare de placebo (n = 472, populaţie revizuită independent; respectiv mediana la 3,9 şi 2,6 luni) (rata de risc = 0,64, 95% IÎ = 0,51-0,81, p = 0,0002). Analiza independentă a tomografiilor pacienţilor a confirmat rezultatele evaluarii SFP făcută de investigatori. La pacienţii repartizaţi randomizat, SFP medie evaluată de investigator, măsurată de

la începerea tratamentului de primă linie constând în inducţie cu pemetrexed plus cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru braţul de tratament cu pemetrexed şi de 5,6 luni pentru braţul cu administrare de placebo (rata de risc = 0,59% 95% IÎ = 0,47-0,74).
Ulterior inducției cu pemetrexed plus cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost superior din punct de vedere statistic față de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni versus 11,0 luni, rata de risc = 0,78, 95% IÎ = 0,64-0,96, p = 0,0195). La momentul acestei analize finale a supravieţuirii, 28,7% dintre pacienți erau în viață sau au decedat în perioada de urmărire în brațul tratat cu pemetrexed, comparativ cu 21,7% în brațul cu administrare de placebo. Efectul relativ al tratamentului cu pemetrexed a fost coerent pe plan intern în subgrupuri (inclusive stadiul bolii, reacţia la inducţie, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie şi vârstă) şi similar cu cel observat în analizele neajustate SG şi SFP. Ratele de supravieţuire de 1 an şi 2 ani pentru pacienţii trataţi cu pemetrexed au fost de 58% respectiv 32%, comparativ cu 45% şi 21% pentru pacienţii la care s-a administrat placebo. De la începutul terapiei de inducţie de primă linie cu pemetrexed în asociere cu cisplatină, mediana SG a pacienţilor a fost de 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed şi de 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc = 0,78 , 95% IÎ = 0,64 - 0,96). Procentul de pacienţi la care s-a administrat tratament ulterior studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed şi de 71,7% pentru placebo.

PARAMOUNT: Analiza Kaplan Meier a supravieţuirii fără progresie (SFP) şi a Supravieţuirii Generale (SG) la continuarea pemetrexed în menţinere faţă de placebo la pacienţi cu NSCLC altul decât cu histologie predominant scuamoasă (măsurată de la randomizare)



Profilurile de siguranţă în tratamentul de întreţinere cu pemetrexed din cele două studii JMEN şi PARAMOUNT au fost similare.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

La 426 pacienţi cu cancer cu diferite tumori solide, au fost evaluate proprietăţile,farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea în monoterapie , în doze de la 0,2 la 838 mg/m2 perfuzate în decurs de 10 minute. Pemetrexed a avut un volum de distribuţie la starea de echilibru de 9 l/m2. Studiile in vitro arată că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 81%. Legarea nu a fost influenţată considerabil în cazul insuficienţei 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 înjumătăţire plasmatică prin eliminare este 3,5 ore la pacienţii cu funcţie renală normală (clearance –ul creatininei 90 ml/min). Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată,

19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) şi concentraţia plasmatică maximă cresc proporţional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice repetate.

Proprietăţile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influenţate de administrarea concomitentă de cisplatină. Suplimentarea orală cu acid folic şi intramusculară cu vitamina B_{12} nu influențează farmacocinetica pemetrexed.

5.3 Date preclinice de siguranţă

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

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

Pemetrexed nu a demonstrat proprietăţi mutagene nici la testul *in vitro* al aberaţiilor cromozomiale în celulele ovariene de hamster chinezesc şi nici la testul Ames. Testul micronucleilor *in vivo* la şoarece a demonstrat că pemetrexed este clastogen.

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Manitol (E 421)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilităţi

Pemetrexed Seacross este incompatibil fizic cu solvenţii care conţin calciu, incluzând soluţia Ringer lactat şi soluţia Ringer.
În absenţa unor altor studii privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie să fie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis:
30 luni

Soluţia reconstituită şi soluţia perfuzabilă
Atunci când sunt preparate în conformitate cu instrucţiunile, soluţia reconstituită şi soluţia perfuzabilă de Pemetrexed Seacross nu conţin conservanţi antimicrobieni. Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite şi soluţiei perfuzabile de pemetrexed utilizate, au fost demonstrate pentru 24 ore la 25°C şi în condiţii de păstrare la frigider (2-8°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării şi condiţiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2°C - 8°C.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Flaconul nedeschis:
Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I (10 R) cu un capac din cauciuc bromobutilic şi capsă verde detașabilă, conţinând
pemetrexed 100 mg.
Flacon din sticlă de tip I (50 H) cu un capac şi din cauciuc bromobutilic şi capsă portocalie detașabilă, conţinând
pemetrexed 500 mg.
Cutie cu un flacon.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

1. În vederea administrării în perfuzie intravenoasă se impune utilizarea unei tehnici aseptice pentru reconstituire şi diluare ulterioară a pemetrexed.

2. Se calculează doza şi numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Seacross. Fiecare flacon conţine o cantitate suplimentară de pemetrexed, pentru a facilita eliberarea cantităţii înscrise pe etichetă.

3. Pentru un flacon a 100 mg, reconstituirea se face cu 4,2 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluţie ce conţine pemetrexed 25 mg/ml. Se roteşte uşor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Pentru un flacon de 500 mg, reconstituirea se face cu 20ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluţie ce conţine pemetrexed 25 mg/ml. Se roteşte uşor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluţia rezultată este limpede, incoloră până la galben sau galben verzui, fără ca acest lucru să afecteze calitatea produsului. pH-ul soluţiei reconstituite este între 6,6 şi 7,8. **Este necesară diluarea în continuare.**

4. Volumul corespunzător de soluţie de pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare, până la 100 ml, cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant şi se administrează în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.

5. Soluţiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucţiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare şi pungile de perfuzie din policlorură de vinil căptuşite cu poliolefine.

6. Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală trebuie examinate vizual, pentru a se vedea dacă sunt particule şi modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluţia nu se administrează.

7. Soluţiile de pemetrexed sunt de unică utilizare. Orice cantitate de medicament neutilizată sau deşeu trebuie eliminate în conformitate cu normele locale.

Precauţii pentru preparare şi administrare
Ca şi în cazul altor medicamente antineoplazice potenţial toxice, manipularea şi prepararea soluţiilor

perfuzabile de pemetrexed necesită atenţie. Se recomandă utilizarea mănuşilor. Dacă o soluţie de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat şi abundent pielea cu săpun şi apă. Dacă soluţiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundent cu apă. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puţine cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanţe nevezicante.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Seacross Pharma (Europe) Limited
POD 13, The Old Station House
15A Main Street, Blackrock
Dublin, A94 T8P8
Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

14119/2021/01
14120/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2024