

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CIAMBRA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 100 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed disodique hémipentahydraté).

Après reconstitution (voir rubrique 6.6), chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétréxed.

### Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient approximativement 11 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à blanchâtre.

Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8.

L'osmolalité de la solution reconstituée est de 230 à 270 mOsmol/kg.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Mésothéliome pleural malin

CIAMBRA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résecable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure.

#### Cancer bronchique non à petites cellules

CIAMBRA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, lorsque l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

CIAMBRA est indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

CIAMBRA est indiqué en monothérapie dans le traitement de deuxième intention des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, lorsque l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

CIAMBRA doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin disposant d'une qualification dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

## Posologie

### CIAMBRA en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de CIAMBRA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC) en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m<sup>2</sup> de SC en perfusion de deux heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pémétréxed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent bénéficier d'un traitement antiémétique adéquat et d'une hydratation appropriée avant et/ou après l'administration de cisplatine (voir également le Résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour des recommandations d'administration spécifiques).

### CIAMBRA en monothérapie

Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et ayant bénéficié d'une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de CIAMBRA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de SC en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

### Prémédication

Afin de réduire l'incidence et la gravité des réactions cutanées, un corticostéroïde doit être administré la veille, le jour même et le lendemain de l'administration de pémétréxed. La corticothérapie devra être équivalente à 4 mg de dexaméthasone administrés par voie orale deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Afin de réduire la toxicité du pémétréxed, les patients doivent également recevoir une supplémentation en vitamines (voir rubrique 4.4). Ils doivent prendre quotidiennement de l'acide folique par voie orale ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes). Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises au cours des sept jours précédant la première dose de pémétréxed, et l'administration doit se poursuivre pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière dose de pémétréxed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B<sub>12</sub> (1 000 microgrammes) au cours de la semaine précédant la première dose de pémétréxed puis une fois tous les trois cycles par la suite. Les injections ultérieures de vitamine B<sub>12</sub> peuvent être réalisées le jour de l'administration de pémétréxed.

### Surveillance

Avant l'administration de chaque dose de pémétréxed, une numération formule sanguine (NFS), comprenant une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doit être réalisée. Avant chaque administration de la chimiothérapie, un bilan biochimique doit être effectué afin d'évaluer les fonctions rénale et hépatique. Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, il est nécessaire que la numération absolue des neutrophiles (NAN) soit supérieure ou égale à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> et que la numération plaquettaire soit supérieure ou égale à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>.

La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 45 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatase alcaline (PA), d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatase alcaline, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.

### Ajustements de la dose

Les ajustements de la dose au début d'un nouveau cycle doivent être basés sur le nadir des numérations sanguines ou sur la toxicité non hématologique maximale au cours du cycle de traitement précédent. Le traitement peut être différé le temps de la récupération. Dès récupération, les patients peuvent être à nouveau traités selon les recommandations qui figurent dans les tableaux 1, 2 et 3 et s'appliquent à CIAMBRA en monothérapie et en association avec le cisplatine.

<b>Tableau 1 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Toxicités hématologiques</b>	
Au nadir : NAN < 500/mm <sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup> , quelle que soit la NAN	75 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup> avec saignements <sup>a</sup> , quelle que soit la NAN	50 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)

<sup>a</sup> Ces critères correspondent à la définition des saignements de grade supérieur ou égal à 2 selon les Critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (CTC v2.0 ; NCI 1998)

En cas d'apparition de toxicités non hématologiques de grade supérieur ou égal à 3 (à l'exception d'une neurotoxicité), le traitement par CIAMBRA doit être suspendu jusqu'au retour à des valeurs inférieures ou égales aux valeurs du patient avant le traitement. Le traitement devra être repris selon les recommandations figurant dans le tableau 2.

<b>Tableau 2 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Toxicités non hématologiques<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dose de CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Toute toxicité de grade 3 ou 4, sauf mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Mucite de grade 3 ou 4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

<sup>a</sup> Critères communs de toxicité du National Cancer Institute (CTC v2.0 ; NCI 1998)

<sup>b</sup> À l'exception d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de CIAMBRA et de cisplatine comme indiqué dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement en cas d'observation d'une neurotoxicité de grade 3 ou 4.

<b>Tableau 3 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Neurotoxicité</b>		
<b>Grade CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dose de CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 à 1	100 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente
2	100 % de la dose précédente	50 % de la dose précédente

<sup>a</sup> Critères communs de toxicité du National Cancer Institute (CTC v2.0 ; NCI 1998)

Le traitement par CIAMBRA doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose ou immédiatement en cas d'observation d'une neurotoxicité de grade 3 ou 4.

#### *Sujets âgés*

Dans les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque accru d'événements indésirables pour les patients de 65 ans ou plus par rapport aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de la dose, autres que celles recommandées pour tous les patients, ne sont pas nécessaires.

### *Population pédiatrique*

Il n'existe aucune utilisation justifiée de CIAMBRA dans la population pédiatrique pour le traitement du mésothéliome pleural malin et du cancer bronchique non à petites cellules.

### *Insuffisants rénaux (formule standard de Cockcroft et Gault ou débit de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de la clairance sérique du Tc99m-DTPA)*

Le pémétréxed est principalement éliminé sous forme inchangée par excrétion rénale. Dans les études cliniques, les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 45 ml/min n'ont pas nécessité d'ajustements de la dose autres que ceux recommandés pour tous les patients. Il n'existe pas suffisamment de données portant sur l'utilisation du pémétréxed chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min. Par conséquent, l'utilisation du pémétréxed dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

### *Insuffisants hépatiques*

Aucun lien entre les taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale d'une part et la pharmacocinétique du pémétréxed d'autre part n'a été identifié. Cependant, aucune étude spécifique n'a été menée sur les patients présentant une insuffisance hépatique avec un taux de bilirubine > 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou des taux d'aminotransférases > 3,0 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou > 5,0 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

### Mode d'administration

Voir rubrique 6.6 pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de CIAMBRA.

CIAMBRA doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de CIAMBRA avant son administration.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Association avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le pémétréxed peut entraîner une suppression de la fonction médullaire, qui se traduit par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopenie) (voir rubrique 4.8). La myélosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter cette myélosuppression et le pémétréxed ne devra pas leur être administré tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur supérieure ou égale à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> et leur numération plaquettaire à une valeur supérieure ou égale à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>. Les réductions des doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observé au cours du cycle précédent (voir rubrique 4.2).

Une toxicité moindre et une réduction des toxicités hématologiques et non hématologiques de grade 3 /4, telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénie de grade 3 / 4, ont été rapportées en cas de prétraitement par acide folique et vitamine B<sub>12</sub>. Par conséquent, il est nécessaire d'informer tous les patients traités par pémétréxed de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la vitamine B<sub>12</sub> en tant que mesure prophylactique afin de réduire la toxicité liée au traitement (voir rubrique 4.2).

Des réactions cutanées ont été rapportées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie préalable. Une prémédication par dexaméthasone (ou équivalent) peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (voir rubrique 4.2).

Les études n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients présentant une clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min. Par conséquent, l'utilisation de pémétréxed n'est pas recommandée chez les patients présentant une clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min (voir rubrique 4.2).

Les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, et de l'aspirine (> 1,3 g par jour) 2 jours avant, le jour même et les 2 jours suivant l'administration du pémétréxed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et éligibles au traitement par pémétréxed, la prise d'AINS à demi-vie d'élimination longue doit être interrompue au moins 5 jours avant, le jour même et au moins les 2 jours suivant l'administration du pémétréxed (voir rubrique 4.5).

Des événements rénaux graves, notamment une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces événements sont survenus présentaient des facteurs de risque sous-jacents d'apparition d'événements rénaux comme une déshydratation ou une hypertension ou un diabète préexistants. Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont également été rapportés après commercialisation en cas d'utilisation du pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart de ces événements ont disparu après l'arrêt du pémétréxed. Les patients doivent être régulièrement surveillés pour détecter une nécrose tubulaire aiguë, une diminution de la fonction rénale ainsi que les signes et symptômes du diabète insipide néphrogénique (dont l'hypernatrémie, par exemple).

L'effet sur le pémétréxed d'un troisième compartiment liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, n'est pas complètement défini. Une étude de phase 2 du pémétréxed conduite sur 31 patients présentant des tumeurs solides et un troisième compartiment liquidien stable n'a montré aucune différence en termes de concentrations plasmatiques normalisées ou de clairance par rapport aux patients ne présentant pas de troisième compartiment liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'un troisième compartiment liquidien avant le traitement par pémétréxed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétréxed administré en association avec le cisplatine, une déshydratation sévère a été observée. Par conséquent, les patients doivent recevoir un traitement antiémétique adéquat et une hydratation appropriée avant et/ou après l'administration du traitement.

Au cours des études cliniques portant sur le pémétréxed, des événements cardiovasculaires graves, y compris des infarctus du myocarde, et des événements cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés et habituellement lorsque le pémétréxed est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8).

L'immunosuppression est fréquente chez les patients cancéreux. Par conséquent, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes en âge de procréer de ne pas concevoir d'enfant au cours du traitement et pendant les 6 mois suivant son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed (voir rubrique 4.6).

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après leur traitement par pémétréxed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

Des cas de réactivation des toxicités de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie des semaines ou des années auparavant.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire sans sel.

#### **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Le pémétréxed est éliminé principalement sous forme inchangée par les reins par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par ex. aminoglycosides, diurétiques de l'anse, dérivés du platine, ciclosporine) est susceptible d'entraîner une diminution de la clairance du pémétréxed. Cette association doit donc être utilisée avec prudence. Si nécessaire, la clairance de créatinine doit être étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également sécrétées au niveau tubulaire (par ex. probénécide, pénicilline) est susceptible d'entraîner une diminution de la clairance du pémétréxed. Il est nécessaire de faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont associés au pémétréxed. Si nécessaire, la clairance de créatinine doit être étroitement surveillée.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 80 ml/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tels que l'ibuprofène à une dose supérieure à 1 600 mg/jour) et l'aspirine à dose plus élevée ( $\geq 1,3$  g par jour) peuvent réduire l'élimination du pémétréxed et donc augmenter l'incidence des événements indésirables dus à celui-ci. Par conséquent, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses d'AINS ou d'aspirine lors du traitement par pémétréxed des patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 80 ml/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétréxed et d'AINS (par ex. ibuprofène) ou d'aspirine à forte dose doit être évitée 2 jours avant l'administration de pémétréxed, le jour de celle-ci et les 2 jours suivants (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données relatives à l'interaction avec les AINS possédant des demi-vies plus longues, tels que le piroxicam ou le rofécoxib, leur administration doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée au moins 5 jours avant l'administration de pémétréxed, le jour de celle-ci et au moins les 2 jours suivants (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler une éventuelle toxicité, en particulier une myélosuppression ou une toxicité gastro-intestinale.

Le métabolisme hépatique du pémétréxed est limité. Des résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que le pémétréxed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par le CYP3A, le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP1A2.

#### Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison du risque thrombotique accru chez les patients atteints d'un cancer, l'utilisation d'un traitement anticoagulant est fréquente. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces maladies ainsi que la possibilité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse nécessitent de mettre en place, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, des contrôles plus fréquents de l'INR (*International Normalised Ratio*).

Association contre-indiquée : vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Association déconseillée : vaccins vivants atténués (à l'exception du vaccin contre la fièvre jaune, dont l'utilisation concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie systémique potentiellement mortelle. Ce risque est accru chez les sujets déjà immunodéprimés en raison de leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed. Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il est conseillé aux hommes en âge de procréer de ne pas concevoir d'enfant au cours du traitement et pendant les 6 mois suivant son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées.

##### Grossesse

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de pémétréxed chez la femme enceinte, cependant le pémétréxed, comme d'autres antimétabolites, est suspecté pour entraîner de graves malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Des études menées sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétréxed ne doit être pas utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, après avoir évaluée attentivement le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

##### Allaitement

On ne sait pas si le pémétréxed est excrété dans le lait maternel et des effets indésirables chez le nourrisson allaité ne peuvent pas être exclus. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par pémétréxed (voir rubrique 4.3).

##### Fertilité

Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucune étude portant sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, il a été rapporté que le pémétréxed pouvait causer une fatigue. Par conséquent, il est nécessaire d'avertir les patients qu'ils ne doivent pas conduire ou se servir de machines si cet événement se produit.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés liés au pémétréxed, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association, sont une myélosuppression, à type d'anémie, neutropénie, leucopénie et thrombopénie ; et des toxicités gastro-intestinales à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. Les autres effets indésirables comprennent les toxicités rénales, l'augmentation des aminotransférases, une alopécie, la fatigue, une déshydratation, des éruptions cutanées, des infections/ sepsis et des neuropathies. Les événements rarement observés comprennent un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables rapportés chez plus de 5 % des 168 patients atteints d'un mésothéliome et inclus par randomisation dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed et des 163 patients atteints d'un mésothéliome et inclus par randomisation dans le bras recevant du cisplatine en monothérapie. Dans les deux bras de l'étude, les patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub>.



Estimation de la fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement*	Pémétrexed/cisplatine		Cisplatine	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicité de tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité de tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ granulocytopénie	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leucopénie	53,0	14,9	16,6	0,6
		Anémie	26,2	4,2	10,4	0,0
		Thrombopénie	23,2	5,4	8,6	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Déshydratation	6,5	4,2	0,6	0,6
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie sensitive	10,1	0,0	9,8	0,6
	Fréquent	Troubles du goût	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vomissements	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatite/pharyngite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausées	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Constipation	11,9	0,6	7,4	0,6
	Fréquent	Dyspepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopécie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Affections du rein et urinaires	Très fréquent	Élévation de la créatinine	10,7	0,6	9,8	1,2
		Diminution de la clairance de la créatinine**	16,1	0,6	17,8	1,8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Se référer la version 2 des Critères de toxicité communs (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité, sauf pour le terme « diminution de la clairance de la créatinine »

\*\* Dérivé du terme « affections rénales/génito-urinaires ».

\*\*\* Selon les CTC du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998), les troubles du goût et l'alopécie ne doivent être rapportés qu'en grade 1 ou 2.

Dans ce tableau, une valeur limite de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les événements indésirables considérés par le notificateur comme liés de façon possible à l'administration de pémétréxed et de cisplatine.

Les toxicités selon les CTC cliniquement significatives rapportées chez  $\geq 1\%$  et  $\leq 5\%$  des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont compris : insuffisance rénale, infection, pyrexie, neutropénie fébrile, augmentation des ASAT, des ALAT et des GGT, urticaire et douleurs thoraciques.

Les toxicités selon les CTC cliniquement significatives rapportées chez moins de 1 % des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont compris arythmie et neuropathie motrice.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables signalés chez plus de 5 % des 265 patients randomisés dans le bras recevant le pémétréxed en monothérapie avec une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub> et des 276 patients randomisés dans le bras recevant du docétaxel en monothérapie. Tous les patients avaient le diagnostic de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement*	Pémétréxed N = 265		Docétaxel N = 276	
			Toxicité de tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité de tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ granulocyto- pénie	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leucopénie	12,1	4,2	34,1	27,2
		Anémie	19,2	4,2	22,1	4,3
	Fréquent	Thrombopénie	8,3	1,9	1,1	0,4
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diarrhée	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vomissements	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatite/ pharyngite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausées	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Fréquent	Constipation	5,7	0,0	4,0	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation de la SGPT (ALAT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Élévation de la SGOT (ASAT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée/ desquamation	14,0	0,0	6,2	0,0
	Fréquent	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopécie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	34,0	5,3	35,9	5,4
	Fréquent	Fièvre	8,3	0,0	7,6	0,0

\* Se référer la version 2 des Critères de toxicité communs (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité.

\*\* Selon les CTC du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998), l'alopécie ne doit être rapportée qu'en grade 1 ou 2.

Dans ce tableau, une valeur limite de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les événements indésirables considérés par le notificateur comme liés de façon possible à l'administration de pémétréxed.

Les toxicités selon les CTC cliniquement significatives qui ont été rapportées chez  $\geq 1\%$  et  $\leq 5\%$  des patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed ont été les suivantes : infection sans neutropénie, neutropénie fébrile, réaction allergique/hypersensibilité, augmentation de la créatinine, neuropathie motrice, neuropathie sensitive, érythème polymorphe et douleurs abdominales.

Les toxicités selon les CTC cliniquement significatives qui ont été signalées chez moins de 1 % des patients randomisés dans le bras recevant du pémétrexed ont été des arythmies supraventriculaires. Les toxicités biologiques de grade 3 ou 4 cliniquement significatives ont été similaires entre les résultats poolés de trois études de phase II du pémétrexed en monothérapie (n = 164) et ceux de l'étude de phase III, du pémétrexed en monothérapie décrite ci-dessus, à l'exception des neutropénies (12,8 % contre 5,3 % respectivement) et l'élévation de l'alanine aminotransférase (15,2 % contre 1,9 % respectivement). Ces différences sont probablement dues aux différences dans les populations de patients, dans la mesure où les études de phase II ont inclus à la fois des patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure et des patientes atteintes d'un cancer du sein et lourdement prétraitées avec des métastases hépatiques préexistantes et/ou un bilan de base anormal de la fonction hépatique.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables considérés avec un lien possible avec le médicament à l'étude et rapportés chez plus de 5 % des 839 patients atteints d'un CBNPC randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétrexed et des 830 patients atteints d'un CBNPC randomisés dans le bras recevant du cisplatine et de la gemcitabine. Tous les patients ont reçu le traitement à l'étude comme traitement initial de CBNPC localement avancé ou métastatique et les patients des deux groupes de traitement ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub>.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement**	Pémétréxed/ cisplatine (N = 839)		Gemcitabine/ cisplatine (N = 830)	
			Toxicité de tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité de tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutropénie/ granulocyto- pénie	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leucopénie	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Thrombopénie	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie sensitive	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Troubles du goût	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Nausées	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vomissements	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Constipation	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatite/ pharyngite	13,5	0,8	12,4	0,1
	Diarrhée sans colostomie	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Fréquent	Dyspepsie/ pyrosis	5,2	0,1	5,9	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Fréquent	Éruption cutanée/ desquamation	6,6	0,1	8,0	0,5
Affections du rein et urinaires	Très fréquent	Élévation de la créatinine	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	42,7	6,7	44,9	4,9

\* Valeurs de  $p < 0,05$  en comparant l'association pémétréxed/cisplatine à gemcitabine/cisplatine en utilisant le test exact de Fisher.

\*\* Se référer aux Critères de toxicité communs (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998) pour chaque grade de toxicité.

\*\*\* Selon les CTC du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998), les troubles du goût et l'alopécie doivent être rapportés uniquement en grade 1 ou 2.

Dans ce tableau, une valeur limite de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les événements pour lesquels le rapporteur a évalué un lien possible au pémétréxed et au cisplatine.

Les toxicités cliniquement significatives qui ont été rapportées chez  $\geq 1\%$  et  $\leq 5\%$  des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont été les suivantes : élévation de l'ASAT, de l'ALAT, infection, neutropénie fébrile, insuffisance rénale, pyrexie, déshydratation, conjonctivite et diminution de la clairance de la créatinine. Les toxicités cliniquement significatives qui ont été rapportées chez moins de 1 % des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont inclus: augmentation des GGT, douleurs thoraciques, arythmie et neuropathie motrice.

Les toxicités cliniquement significatives selon le sexe ont été similaires à celles de la population globale chez les patients recevant du pémétréxed plus cisplatine.

Le tableau suivant présente la fréquence et la gravité des effets indésirables considérés avec un lien possible au médicament à l'étude et rapportés chez plus de 5 % des 800 patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed en monothérapie et des 402 patients randomisés dans le bras recevant le placebo dans l'étude sur le pémétréxed en monothérapie en traitement d'entretien (étude JMEN : N = 663) et dans l'étude de suivi sur le pémétréxed en traitement d'entretien (étude PARAMOUNT : N = 539). Tous les patients avaient un diagnostic de CBNPC de stade IIIB ou IV et avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients des deux bras de l'étude ont été entièrement supplémentés en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub>.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence*	Événement**	Pémétréxed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicité de tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité de tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie	18,0	4,5	5,2	0,5
	Fréquent	Leucopénie	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutropénie	8,4	4,4	0,2	0,0
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie sensitive	7,4	0,6	5,0	0,2
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
	Fréquent	Vomissements	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucite/stomatite	6,8	0,8	1,7	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation de la SGPT (ALAT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Élévation de la SGOT(ASAT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée/desquamation				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	24,1	5,3	10,9	0,7
	Fréquent	Douleurs	7,6	0,9	4,5	0,0
		Œdème	5,6	0,0	1,5	0,0
Affections rénales	Fréquent	Affections rénales***	7,6	0,9	1,7	0,0

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; CTCAE = Critères communs de terminologie des événements indésirables ; NCI = National Cancer Institute ; SGOT = transaminase glutamo-oxaloacétique sérique ; SGPT = transaminase glutamique-pyruvique sérique.

\* Définition des fréquences : très fréquent  $\geq 10\%$  ; fréquent  $> 5\%$  et  $< 10\%$ . Dans ce tableau, une valeur limite de  $5\%$  a été utilisée pour l'inclusion de tous les événements pour lesquels le notificateur a estimé un lien possible avec l'administration de pémétréxed \*\* Se référer aux critères CTCAE du NCI (version 3.0 ; NCI 2003) pour chaque grade de toxicité. Les taux de notification sont présentés selon la version 3.0 des CTCAE.

\*\*\* Le tableau des effets indésirables poolés combine les résultats de l'étude JMEN portant sur le pémétréxed en traitement d'entretien (N = 663) et ceux de l'étude PARAMOUNT de suivi du pémétréxed en traitement d'entretien (N = 539).

\*\*\*\* Ce terme regroupe et inclue : augmentation de la créatinine sérique/sanguine, diminution du débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale /autres affections rénales/génito-urinaires.

Les toxicités cliniquement significatives de tous grades selon les CTC qui ont été rapportées chez  $\geq 1\%$  et  $\leq 5\%$  des patients randomisés dans le bras recevant le pémétréxed incluent : neutropénie fébrile, infection, thrombopénie, diarrhée, constipation, alopecie, prurit/démangeaisons, fièvre (en l'absence de neutropénie), pathologie de la surface oculaire (notamment conjonctivite), hypersécrétion lacrymale, vertiges et neuropathie motrice.

Les toxicités cliniquement significatives selon les CTC qui ont été rapportées chez moins de  $1\%$  des patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed incluent : réaction allergique/hypersensibilité, érythème polymorphe, arythmie supraventriculaire et embolie pulmonaire.

La sécurité a été évaluée chez les patients randomisés dans le bras recevant le pémétréxed (N = 800). L'incidence des effets indésirables a été évaluée chez les patients ayant reçu 6 cycles ou moins de pémétréxed en traitement d'entretien (N = 519), et comparée à celle observée chez les patients ayant reçu plus de 6 cycles de pémétréxed (N = 281). Des augmentations de l'incidence des effets indésirables (tous grades confondus) ont été observées lors d'une exposition prolongée. Une augmentation significative de l'incidence de la neutropénie de grade 3 - 4 avec un lien possible au médicament à l'étude a été observée lors d'une exposition plus longue au pémétréxed (6 cycles ou moins :  $3,3\%$ , plus de 6 cycles :  $6,4\%$  :  $p = 0,046$ ). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant les autres effets indésirables, pour chacun des autres grades 3, 4 ou 5 lors d'une exposition prolongée.

Au cours des études cliniques portant sur le pémétréxed, des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves, notamment des infarctus du myocarde, des angines de poitrine, des accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires, ont été peu fréquemment rapportés et généralement lorsque le pémétréxed est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

De rares cas d'hépatite, potentiellement grave, ont été rapportés au cours des études cliniques portant sur le pémétréxed.

Une pancytopénie a été rapportée de manière peu fréquente au cours des essais cliniques portant sur le pémétréxed.

Dans les essais cliniques, des cas de colite (notamment d'hémorragie intestinale et rectale, parfois fatale, de perforation intestinale, de nécrose intestinale et d'inflammation du caecum) ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par pémétréxed.

Dans les essais cliniques, des cas de pneumopathie interstitielle avec insuffisance respiratoire, parfois fatale, ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par pémétréxed.

Des cas peu fréquents d'œdème ont été rapportés chez les patients traités par pémétréxed.



Des œsophagites/œsophagites radiques ont été peu fréquemment rapportés au cours des essais cliniques avec le pémétréxed.

Un sepsis, parfois mortel, a été fréquemment rapporté au cours des essais cliniques sur le pémétréxed.

Au cours de la surveillance après commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par pémétréxed :

Une hyperpigmentation a été fréquemment rapportée.

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés avec le pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques (voir rubrique 4.4). Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont été rapportés après commercialisation avec une fréquence indéterminée.

Des cas peu fréquents de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après leur traitement par pémétréxed (voir rubrique 4.4).

De rares cas de réactivation des toxicités de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie (voir rubrique 4.4).

Des cas peu fréquents d'ischémie périphérique conduisant parfois à une nécrose des extrémités ont été rapportés.

De rares cas d'atteintes bulleuses, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés dont certains ont été fatals.

De rares cas d'anémie hémolytique d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients traités par pémétréxed.

De rares cas de choc anaphylactique ont été signalés.

Un œdème érythémateux, principalement des membres inférieurs, a été rapporté avec une fréquence indéterminée.

Des atteintes infectieuses et non-infectieuses du derme, de l'hypoderme et/ou du tissu sous-cutané ont été rapportées avec une fréquence indéterminée (par exemple dermohypodermite bactérienne aiguë, pseudocellulite, dermatite).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9 Surdosage**

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensitive et éruption cutanée. Les complications prévisibles d'un surdosage comprennent une myélosuppression, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, on peut observer une infection, accompagnée ou non de fièvre, une diarrhée et/ou une mucite. En cas de suspicion de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance comprenant des numérations formules sanguines et doivent recevoir, si nécessaire, un traitement symptomatique. L'utilisation de folinate de calcium/acide folinique dans la prise en charge d'un surdosage de pémétréxed doit être envisagée.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, analogues de l'acide folique, code ATC : L01BA04

CIAMBRA (pémétréxed) est un agent antinéoplasique antifolique multicible qui agit en interrompant des processus métaboliques cruciaux et folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pémétréxed se comporte comme un antifolique multicible en inhibant la thymidylate synthase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes essentielles à la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides de purine. Le pémétréxed est transporté dans les cellules à la fois par le transporteur des folates réduits et la protéine membranaire de liaison des folates. Une fois dans les cellules, le pémétréxed est rapidement et efficacement converti en polyglutamates par l'enzyme appelée folylpolyglutamate synthétase. Les polyglutamates sont retenus dans les cellules et constituent des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps- et concentration-dépendant qui se produit dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamatés possèdent une demi-vie intracellulaire plus longue, ce qui prolonge l'action du médicament dans les cellules cancéreuses.

#### Efficacité clinique

##### Mésothéliome

EMPHACIS, une étude de phase III, multicentrique, randomisée et en simple aveugle, comparant l'association pémétréxed/cisplatine au cisplatine chez des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, a montré que les patients traités par pémétréxed et cisplatine avaient un bénéfice cliniquement significatif de 2,8 mois en matière de survie médiane par rapport aux patients recevant du cisplatine en monothérapie.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub> à faibles doses a été introduite dans le traitement des patients afin d'en diminuer la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été réalisée sur la population constituée par l'ensemble des patients assignés par randomisation à un bras de traitement et ayant reçu le médicament à l'étude (randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée sur les patients ayant reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub> pendant toute la durée du traitement à l'étude (patients totalement supplémentés). Les résultats de ces analyses d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant.

#### **Efficacité de l'association pémétréxed + cisplatine vs cisplatine dans le mésothéliome pleural malin**

Paramètre d'efficacité	Patients randomisés et traités		Patients totalement supplémentés	
	Pémétréxed/ cisplatine (N = 226)	cisplatine (N = 222)	Pémétréxed/ cisplatine (N = 168)	cisplatine (N = 163)
Survie globale médiane (mois) (IC à 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)
Test du log-rank (valeur de p*)	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à la progression tumorale (mois) (IC à 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)
Test du log-rank (valeur de p*)	0,001		0,008	

Temps jusqu'à l'échec du traitement (mois) (IC à 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)
Test du log-rank (valeur de p*)	0,001		0,001	
Taux de réponse globale** (IC à 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)
Test exact de Fisher (valeur de p*)	< 0,001		< 0,001	

Abréviation : CI = intervalle de confiance

\* La valeur de p fait référence à la comparaison entre les bras.

\*\* Dans le bras pémétréxed/cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients totalement supplémentés (N = 167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement pertinents (douleurs et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras pémétréxed/cisplatine (212 patients) par rapport au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée à l'aide de l'échelle des symptômes du cancer pulmonaire (*Lung Cancer Symptom Scale*). Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont également été observées. La différence entre les bras de traitement s'est manifestée par une amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras pémétréxed/cisplatine et une détérioration de celle-ci au fil du temps dans le bras témoin.

Les données portant sur les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et traités uniquement par pémétréxed sont limitées. Le pémétréxed en monothérapie à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> a été étudié chez 64 patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

#### CBNPC, traitement de deuxième intention :

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte, comparant le pémétréxed au docétaxel chez des patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique et ayant reçu une chimiothérapie antérieure, a montré une survie médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétréxed (population en intention de traiter (ITT) n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (ITT n = 288). La chimiothérapie antérieure ne comprenait pas le pémétréxed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en matière de survie globale s'est révélée en faveur du pémétréxed (comparé au docétaxel) pour les histologies autres qu'à prédominance épidermoïde (n = 399, 9,3 contre 8,0 mois, RRI ajusté = 0,78 ; IC à 95 % = 0,61-1,00, p = 0,047) et en faveur du docétaxel pour le carcinome épidermoïde (n = 172, 6,2 contre 7,4 mois, RRI ajusté = 1,56 ; IC à 95 % = 1,08-2,26, p = 0,018). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité du pémétréxed.

Des données cliniques limitées issues d'un essai séparé de phase III, randomisé et contrôlé suggèrent que les données en matière d'efficacité (survie globale, survie sans progression) du pémétréxed sont similaires pour les patients préalablement traités par docétaxel (n = 41) et ceux n'ayant pas bénéficié d'un traitement par docétaxel (n = 540).

#### **Efficacité du pémétréxed vs docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT**

	<b>Pémétréxed</b>	<b>Docétaxel</b>
<b>Temps de survie (mois)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Médiane (m)	8,3	7,9
□ IC à 95 % pour la médiane	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
□ RRI	0,99	
□ IC à 95 % pour le RRI	(0,82 - 1,20)	
□ Non-infériorité valeur de p (RRI)	0,226	
<b>Survie sans progression (mois)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Médiane	2,9	
□ RRI (IC à 95 %)	2,90	
<b>Temps jusqu'à l'échec du traitement (TET - mois)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Médiane	2,3	2,1
	0,84 (0,71 - 0,997)	

Réponse (n : qualifié pour la réponse)	(n = 264)	(n = 274)
□ Taux de réponse (%) (IC à 95 %)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
□ Maladie stable (%)	45,8	46,4

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RRI = rapports des risques instantanés ; ITT = intention de traiter ; n = taille de la population totale

#### CBNPC, traitement de première intention :

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte, comparant l'association pémétréxed plus cisplatine à l'association gemcitabine plus cisplatine chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, a montré que l'association pémétréxed plus cisplatine (population en intention de traiter [ITT] n = 862) a atteint son critère de jugement principal et a montré une efficacité similaire à celle de l'association gemcitabine plus cisplatine (ITT n = 863) en matière de survie globale (rapport des risques instantanés ajusté = 0,94 ; IC à 95 % = 0,84-1,05). Tous les patients inclus dans cette étude présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont également été réalisées sur la population en per-protocole (PP). Les analyses de l'efficacité réalisées sur la population en PP concordent avec les analyses réalisées sur la population en ITT et vont dans le sens d'une non-infériorité de l'association PC par rapport à l'association GC.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires dans les bras de traitement : la SSP médiane était de 4,8 mois pour l'association pémétréxed plus cisplatine contre 5,1 mois pour l'association gemcitabine plus cisplatine (rapport des risques instantanés ajusté = 1,04 ; IC à 95 % = 0,94-1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (IC à 95 % = 27,3-33,9) pour l'association pémétréxed plus cisplatine contre 28,2 % (IC à 95 % = 25,0-31,4) pour l'association gemcitabine plus cisplatine. Les données relatives à la SSP ont été partiellement confirmées par une revue indépendante (400 patients sur 1 725 ont été sélectionnés au hasard pour cette revue).

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a mis en évidence des différences cliniquement pertinentes en matière de survie en fonction de l'histologie (voir tableau ci-dessous).

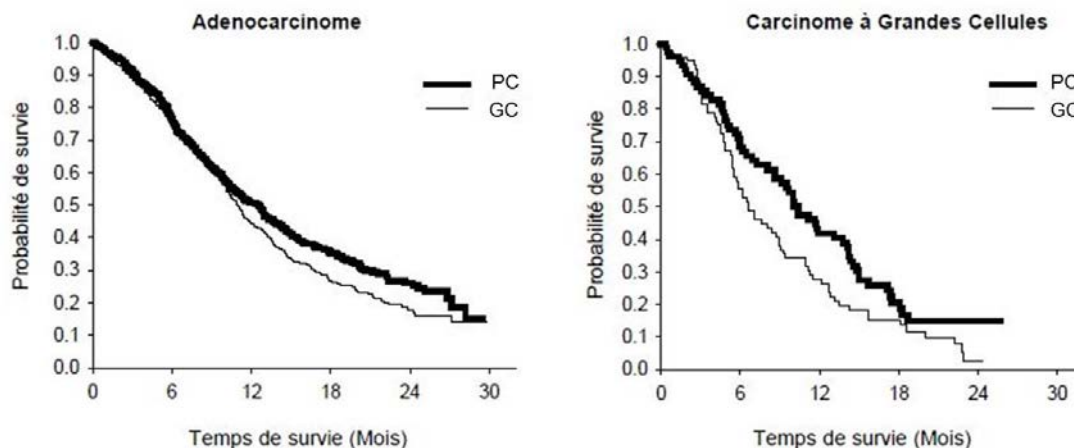
#### **Efficacité de l'association pémétréxed + cisplatine vs gemcitabine + cisplatine dans le traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules - Population en ITT et sous-groupes histologiques.**

Population en ITT et sous-groupes histologiques	Survie globale médiane en mois (IC à 95 %)				Rapport des risques instantanés (RRI)	Supériorité valeur de p
	Pémétréxed + cisplatine		Gemcitabine + cisplatine			
Population en ITT (N = 1 725)	10,3 (9,8 - 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 - 10,9)	N = 863	a 0,94	0,259
Adénocarcinome (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
Grandes cellules (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
Autre (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
Cellules épidermoïdes (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

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; ITT = intention de traiter ; N = taille de la population totale

<sup>a</sup> Statistiquement significatif pour la non-infériorité, avec l'intégralité de l'intervalle de confiance pour le RRI largement en dessous de la marge de non-infériorité de 1,17645 (p < 0,001).

## Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale par histologie



Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité de l'association pémétréxed + cisplatine.

Les patients traités par pémétréxed et cisplatine ont nécessité moins de transfusions (16,4 % contre 28,9 %,  $p < 0,001$ ), de transfusions de globules rouges (16,1 % contre 27,3 %,  $p < 0,001$ ) et de transfusions de plaquettes (1,8 % contre 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Ces patients ont également nécessité une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4 % contre 18,1 %,  $p < 0,001$ ), de G-CSF/GM-CSF (3,1 % contre 6,1 %,  $p = 0,004$ ) et de préparations à base de fer (4,3 % contre 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

### CBNPC, traitement d'entretien :

#### Étude JMEN

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude JMEN) a comparé l'efficacité et l'innocuité du traitement d'entretien par pémétréxed accompagné des meilleurs soins de soutien (MSS) ( $n = 441$ ) avec celles du placebo accompagné des MSS ( $n = 222$ ) chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) et n'ayant pas progressé après 4 cycles d'un traitement de première intention en doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec de la gémcitabine, du paclitaxel ou du docétaxel. Le traitement de première intention en doublet contenant du pémétréxed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients ont bénéficié du traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et l'innocuité ont été mesurées dès la randomisation après la fin du traitement de première intention (induction). Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement d'entretien par pémétréxed et de 3,5 cycles de placebo. Au total, 213 patients (48,3 %) ont terminé 6 cycles ou plus et 103 patients (23,4 %) ont terminé 10 cycles ou plus de traitement par pémétréxed.

L'étude a atteint son critère de jugement principal et a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo ( $n = 581$ , population revue de manière indépendante, médianes de 4,0 mois et de 2,0 mois respectivement) (rapport des risques instantanés = 0,60, IC à 95 % = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). La revue indépendante

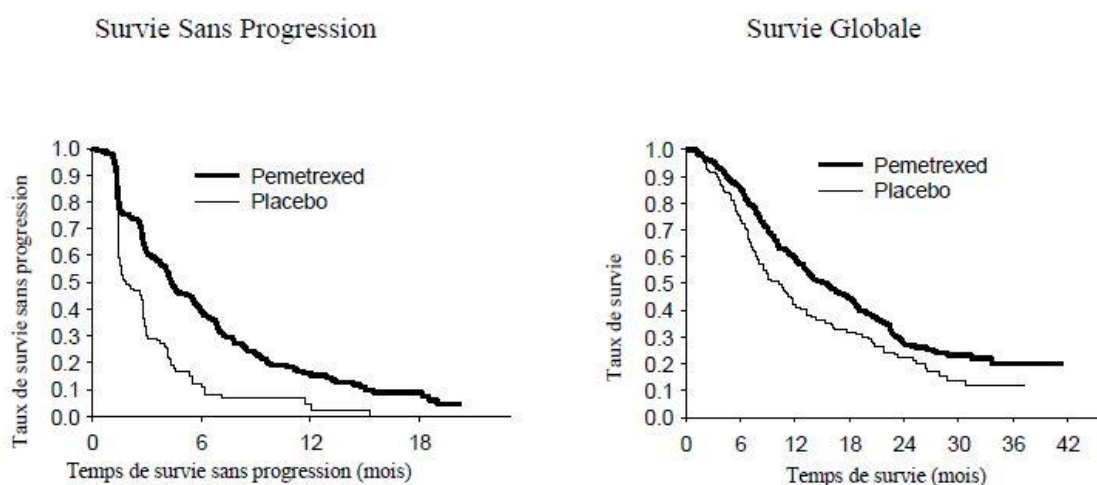
des scanners des patients a confirmé les résultats de l'évaluation de la SSP réalisée par l'investigateur. La SG médiane de la population globale (n = 663) était de 13,4 mois dans le bras pémétrexed et de 10,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,79, IC à 95 % = 0,65-0,95, p = 0,01192).

Une différence en matière d'efficacité selon l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN, ce qui concorde avec les résultats d'autres études portant sur le pémétrexed. Pour les patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 430, population revue de manière indépendante), la SSP médiane était de 4,4 mois dans le bras pémétrexed et de 1,8 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,47, IC à 95 % = 0,37-0,60, p = 0,00001). La SG médiane des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 481) était de 15,5 mois dans le bras pémétrexed et 10,3 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,70, IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002). La SG médiane, en incluant la phase d'induction, des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois dans le bras pémétrexed et de 13,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,71, IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002).

Les résultats en matière de SSP et de SG pour les patients présentant un CBNPC dont l'histologie était épidermoïde ne suggéraient aucun avantage du pémétrexed sur le placebo.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité du pémétrexed.

**Étude JMEN : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale avec le pémétrexed versus placebo chez des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde :**



**Étude PARAMOUNT**

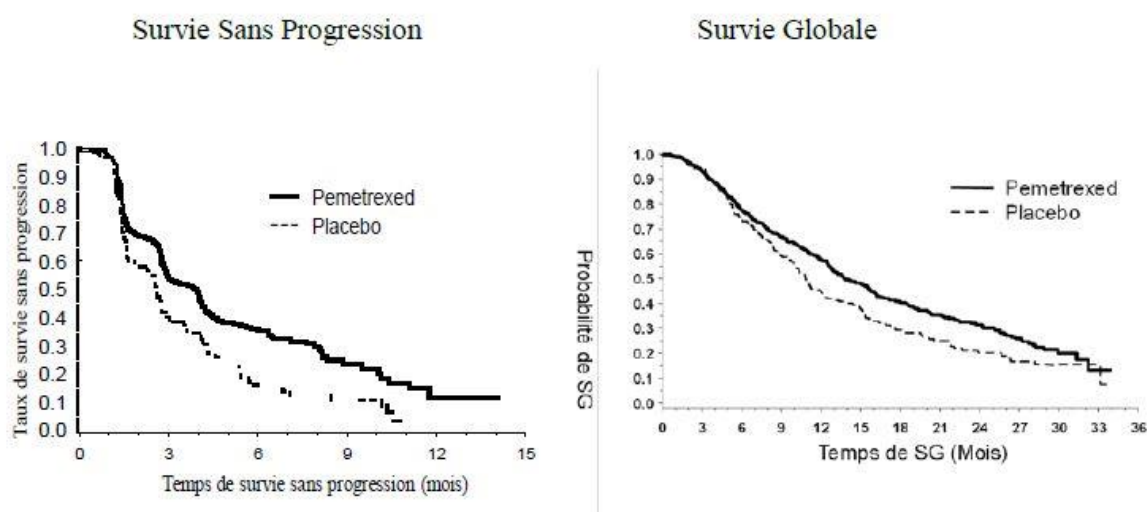
Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude PARAMOUNT) a comparé l'efficacité et l'innocuité de la poursuite du pémétrexed en traitement d'entretien accompagné des MSS (n = 359) avec celles du placebo accompagné des MSS (n = 180) chez des patients présentant un CBNPC localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde et n'ayant pas progressé après 4 cycles d'un traitement de première intention en doublet contenant du pémétrexed associé à du cisplatine. Sur les 939 patients ayant bénéficié d'un traitement d'induction par pémétrexed et cisplatine, 539 ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par pémétrexed ou par placebo. 44,9 % des patients randomisés ont atteint une réponse complète/partielle et 51,9 % présentaient une maladie stable à la suite du traitement par pémétrexed et cisplatine. Les patients assignés par randomisation au traitement d'entretien devaient présenter un score de performance ECOG de 0 ou 1. Le temps médian écoulé entre le début du traitement d'induction par pémétrexed et cisplatine et le début du traitement

d'entretien était de 2,96 mois aussi bien dans le bras pémétréxed que dans le bras placebo. Les patients randomisés ont bénéficié du traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et l'innocuité ont été mesurées dès la randomisation après la fin du traitement de première intention (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement d'entretien par pémétréxed et de 4 cycles de placebo. Au total, 169 patients (47,1 %) ont terminé 6 cycles ou plus de traitement d'entretien par pémétréxed, ce qui représente au moins 10 cycles de pémétréxed au total.

L'étude a atteint son critère de jugement principal et a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (n = 472, population revue de manière indépendante ; médianes de 3,9 mois et de 2,6 mois respectivement) (rapport des risques instantanés = 0,64, IC à 95 % = 0,51-0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les résultats de l'évaluation de la SSP réalisée par l'investigateur. Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement d'induction de première intention par pémétréxed et cisplatine, était de 6,9 mois dans le bras pémétréxed et de 5,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,59, IC à 95 % = 0,47-0,74).

À la suite du traitement d'induction par pémétréxed et cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétréxed était statistiquement supérieur au placebo en ce qui concerne la SG (médiane de 13,9 mois contre 11,0 mois, rapport des risques instantanés = 0,78, IC à 95 % = 0,64-0,96, p = 0,0195). Au moment de cette analyse de survie finale, 28,7 % des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétréxed contre 21,7 % dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par pémétréxed était homogène au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse au traitement d'induction, le score ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de la SG et de la SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans pour les patients traités par pémétréxed étaient respectivement de 58 % et 32 %, contre 45 % et 21 % pour les patients sous placebo. La SSP médiane, mesurée depuis le début du traitement d'induction de première intention par pémétréxed et cisplatine, était de 16,9 mois dans le bras pémétréxed et de 14,0 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,78, IC à 95 % = 0,64-0,96). Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3 % dans le bras pémétréxed et de 71,7 % dans le bras placebo.

**Étude PARAMOUNT : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) avec la poursuite du pémétréxed *versus* placebo en traitement d'entretien chez des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurées à partir de la randomisation)**



Les profils d'innocuité du pémétréxed en traitement d'entretien issus des études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études portant sur l'utilisation du pémétréxed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du pémétréxed à la suite d'une administration en monothérapie ont été évaluées chez 426 patients atteints d'un cancer et présentant un large éventail de tumeurs solides, à des doses allant de 0,2 à 838 mg/m<sup>2</sup> administrées par perfusions de 10 minutes. Le pémétréxed possède un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m<sup>2</sup>. Des études *in vitro* ont montré que le pémétréxed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'était pas affectée de manière importante par différents degrés d'insuffisance rénale. Le métabolisme hépatique du pémétréxed est limité. Le pémétréxed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose administrée étant retrouvée sous forme inchangée dans les urines au cours des 24 premières heures suivant l'administration. Des études *in vitro* montrent que le pémétréxed est activement sécrété par l'OAT3 (transporteur des anions organiques 3). La clairance totale du pémétréxed est de 91,8 ml/min et sa demi-vie d'élimination du plasma est de 3,5 heures chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min).

La variabilité interindividuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale (ASC) et la concentration plasmatique maximale augmentent proportionnellement à la dose. Les propriétés pharmacocinétiques du pémétréxed sont cohérentes sur plusieurs cycles de traitement.

Les propriétés pharmacocinétiques du pémétréxed ne sont pas influencées par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B<sub>12</sub> par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétréxed.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétréxed à des souris gravides a entraîné une diminution de la viabilité fœtale, une réduction du poids fœtal, une ossification incomplète de certaines structures osseuses ainsi que des fentes palatines.

L'administration de pémétréxed à des souris mâles a entraîné une reprotoxicité caractérisée par des taux de fécondité réduits et une atrophie testiculaire. Lors d'une étude menée sur le chien beagle avec injection d'un bolus par voie intraveineuse pendant 9 mois, un impact sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) a été observé. Cela indique que le pémétréxed est susceptible d'altérer la fertilité masculine. Aucune étude n'a été réalisée sur la fertilité féminine.

Le pémétréxed ne s'est pas révélé mutagène que ce soit lors de l'essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaires de hamster chinois ou lors du test d'Ames. Le pémétréxed s'est montré clastogène lors du test du micronoyau réalisé *in vivo* sur des souris.

Aucune étude destinée à évaluer le potentiel cancérigène du pémétréxed n'a été réalisée.

# 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)

Acide chlorhydrique (ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)

## 6.2 Incompatibilités

Le pémétréxed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, ce qui inclut les solutions injectables Ringer lactate et Ringer. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.



### 6.3 Durée de conservation

#### Flacon non ouvert

2 ans

#### Solutions reconstituées et de perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation des solutions de pémétrexed de perfusion a été démontrée pendant 24 heures à une température de 2°C à 8°C ou de 15°C à 25°C. La solution reconstituée devrait être utilisée immédiatement pour préparer la solution de perfusion. D'un point de vue microbiologique, la solution de perfusion devrait être utilisée immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et les durées de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C ou de 15°C à 25°C.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

#### Flacon non ouvert

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

Pour les conditions de conservation après reconstitution/dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc chlorobutyl, capsule en aluminium et capuchon amovible. Le flacon est emballé sous film plastique rétractable. Chaque flacon de 10 ml contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Boîte de 1 flacon.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

1. Utiliser une technique aseptique pendant la reconstitution et la dilution ultérieure du pémétrexed en vue de l'administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de CIAMBRA nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétrexed afin de faciliter l'administration de la quantité figurant sur l'étiquette.
3. Reconstituer les flacons de 100 mg avec 4,2 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, afin d'obtenir une solution contenant 25 mg/ml de pémétrexed. Agiter délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution ainsi obtenue est limpide et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou vert-jaune, sans conséquence néfaste sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**
4. Le volume approprié de solution de pémétrexed reconstituée doit ensuite être dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
5. Les solutions de pémétrexed pour perfusion préparées selon les instructions ci-dessus sont compatibles avec les kits d'administration et les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle et en polyoléfine.
6. Avant leur administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de la présence éventuelle de particules et d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.

7. Les solutions de pémétréxed sont exclusivement à usage unique. Tout déchet ou médicament inutilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Précautions de préparation et d'administration :

Comme avec tout autre agent antinéoplasique potentiellement toxique, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation des solutions de pémétréxed pour perfusion. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Le pémétréxed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétréxed. Quelques cas d'extravasation de pémétréxed ont été signalés. Ces derniers n'ont pas été jugés graves par l'investigateur. Les extravasations doivent être prises en charge selon les pratiques-standard locales appliquées aux autres agents non vésicants.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611, Luxembourg  
Luxembourg

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1055/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 2 Décembre 2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments à l'adresse <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CIAMBRA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 500 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed disodique hémipentahydraté).

Après reconstitution (voir rubrique 6.6), chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétréxed.

### Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient approximativement 54 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à blanchâtre.

Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8.

L'osmolalité de la solution reconstituée est de 230 à 270 mOsmol/kg.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Mésothéliome pleural malin

CIAMBRA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure.

#### Cancer bronchique non à petites cellules

CIAMBRA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, lorsque l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

CIAMBRA est indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

CIAMBRA est indiqué en monothérapie dans le traitement de deuxième intention des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, lorsque l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

CIAMBRA doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin disposant d'une qualification dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

## Posologie

### CIAMBRA en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de CIAMBRA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC) en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m<sup>2</sup> de SC en perfusion de deux heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pémétréxed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent bénéficier d'un traitement antiémétique adéquat et d'une hydratation appropriée avant et/ou après l'administration de cisplatine (voir également le Résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour des recommandations d'administration spécifiques).

### CIAMBRA en monothérapie

Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et ayant bénéficié d'une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de CIAMBRA est de 500 mg/m<sup>2</sup> de SC en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

### Prémédication

Afin de réduire l'incidence et la gravité des réactions cutanées, un corticostéroïde doit être administré la veille, le jour même et le lendemain de l'administration de pémétréxed. La corticothérapie devra être équivalente à 4 mg de dexaméthasone administrés par voie orale deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Afin de réduire la toxicité du pémétréxed, les patients doivent également recevoir une supplémentation en vitamines (voir rubrique 4.4). Ils doivent prendre quotidiennement de l'acide folique par voie orale ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes). Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises au cours des sept jours précédant la première dose de pémétréxed, et l'administration doit se poursuivre pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière dose de pémétréxed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B<sup>12</sup> (1 000 microgrammes) au cours de la semaine précédant la première dose de pémétréxed puis une fois tous les trois cycles par la suite. Les injections ultérieures de vitamine B<sup>12</sup> peuvent être réalisées le jour de l'administration de pémétréxed.

### Surveillance

Avant l'administration de chaque dose de pémétréxed, une numération formule sanguine (NFS), comprenant une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doit être réalisée. Avant chaque administration de la chimiothérapie, un bilan biochimique doit être effectué afin d'évaluer les fonctions rénale et hépatique. Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, il est nécessaire que la numération absolue des neutrophiles (NAN) soit supérieure ou égale à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> et que la numération plaquettaire soit supérieure ou égale à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>.

La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 45 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatase alcaline (PA), d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatase alcaline, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.

### Ajustements de la dose

Les ajustements de la dose au début d'un nouveau cycle doivent être basés sur le nadir des numérations sanguines ou sur la toxicité non hématologique maximale au cours du cycle de traitement précédant. Le traitement peut être différé le temps de la récupération. Dès récupération, les patients peuvent être à nouveau traités selon les recommandations qui figurent dans les tableaux 1, 2 et 3 et s'appliquent à CIAMBRA en monothérapie et en association avec le cisplatine.

<b>Tableau 1 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Toxicités hématologiques</b>	
Au nadir : NAN < 500/mm <sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup> , quelle que soit la NAN	75 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup> avec saignements <sup>a</sup> , quelle que soit la NAN	50 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)

<sup>a</sup> Ces critères correspondent à la définition des saignements de grade supérieur ou égal à 2 selon les Critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (CTC v2.0 ; NCI 1998)

En cas d'apparition de toxicités non hématologiques de grade supérieur ou égal à 3 (à l'exception d'une neurotoxicité), le traitement par CIAMBRA doit être suspendu jusqu'au retour à des valeurs inférieures ou égales aux valeurs du patient avant le traitement. Le traitement devra être repris selon les recommandations figurant dans le tableau 2.

<b>Tableau 2 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Toxicités non hématologiques<sup>a, b</sup></b>		
	<b>Dose de CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Toute toxicité de grade 3 ou 4, sauf mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Mucite de grade 3 ou 4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

<sup>a</sup> Critères communs de toxicité du National Cancer Institute (CTC v2.0 ; NCI 1998)

<sup>b</sup> À l'exception d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de CIAMBRA et de cisplatine comme indiqué dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement en cas d'observation d'une neurotoxicité de grade 3 ou 4.

<b>Tableau 3 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Neurotoxicité</b>		
<b>Grade CTC<sup>a</sup></b>	<b>Dose de CIAMBRA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose de cisplatine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 à 1	100 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente
2	100 % de la dose précédente	50 % de la dose précédente

<sup>a</sup> Critères communs de toxicité du National Cancer Institute (CTC v2.0 ; NCI 1998)

Le traitement par CIAMBRA doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose ou immédiatement en cas d'observation d'une neurotoxicité de grade 3 ou 4.

#### *Sujets âgés*

Dans les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque accru d'événements indésirables pour les patients de 65 ans ou plus par rapport aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de la dose, autres que celles recommandées pour tous les patients, ne sont pas nécessaires.

### *Population pédiatrique*

Il n'existe aucune utilisation justifiée de CIAMBRA dans la population pédiatrique pour le traitement du mésothéliome pleural malin et du cancer bronchique non à petites cellules.

### *Insuffisants rénaux (formule standard de Cockcroft et Gault ou débit de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de la clairance sérique du Tc99m-DTPA)*

Le pémétréxed est principalement éliminé sous forme inchangée par excrétion rénale. Dans les études cliniques, les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 45 ml/min n'ont pas nécessité d'ajustements de la dose autres que ceux recommandés pour tous les patients. Il n'existe pas suffisamment de données portant sur l'utilisation du pémétréxed chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min. Par conséquent, l'utilisation du pémétréxed dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

### *Insuffisants hépatiques*

Aucun lien entre les taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale d'une part et la pharmacocinétique du pémétréxed d'autre part n'a été identifié. Cependant, aucune étude spécifique n'a été menée sur les patients présentant une insuffisance hépatique avec un taux de bilirubine > 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou des taux d'aminotransférases > 3,0 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou > 5,0 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

### Mode d'administration

Voir rubrique 6.6 pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de CIAMBRA.

CIAMBRA doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de CIAMBRA avant son administration.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Association avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le pémétréxed peut entraîner une suppression de la fonction médullaire, qui se traduit par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopenie) (voir rubrique 4.8). La myélosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter cette myélosuppression et le pémétréxed ne devra pas leur être administré tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur supérieure ou égale à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> et leur numération plaquettaire à une valeur supérieure ou égale à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>. Les réductions des doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observé au cours du cycle précédent (voir rubrique 4.2).

Une toxicité moindre et une réduction des toxicités hématologiques et non hématologiques de grade 3 /4, telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénie de grade 3 / 4, ont été rapportées en cas de prétraitement par acide folique et vitamine B<sup>12</sup>. Par conséquent, il est nécessaire d'informer tous les patients traités par pémétréxed de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la vitamine B<sup>12</sup> en tant que mesure prophylactique afin de réduire la toxicité liée au traitement (voir rubrique 4.2).

Des réactions cutanées ont été rapportées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie préalable. Une prémédication par dexaméthasone (ou équivalent) peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (voir rubrique 4.2).

Les études n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients présentant une clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min. Par conséquent, l'utilisation de pémétréxed n'est pas recommandée chez les patients présentant une clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min (voir rubrique 4.2).

Les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, et de l'aspirine (> 1,3 g par jour) 2 jours avant, le jour même et les 2 jours suivant l'administration du pémétréxed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et éligibles au traitement par pémétréxed, la prise d'AINS à demi-vie d'élimination longue doit être interrompue au moins 5 jours avant, le jour même et au moins les 2 jours suivant l'administration du pémétréxed (voir rubrique 4.5).

Des événements rénaux graves, notamment une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces événements sont survenus présentaient des facteurs de risque sous-jacents d'apparition d'événements rénaux comme une déshydratation ou une hypertension ou un diabète préexistants. Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont également été rapportés après commercialisation en cas d'utilisation du pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart de ces événements ont disparu après l'arrêt du pémétréxed. Les patients doivent être régulièrement surveillés pour détecter une nécrose tubulaire aiguë, une diminution de la fonction rénale ainsi que les signes et symptômes du diabète insipide néphrogénique (dont l'hypernatrémie, par exemple).

L'effet sur le pémétréxed d'un troisième compartiment liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, n'est pas complètement défini. Une étude de phase 2 du pémétréxed conduite sur 31 patients présentant des tumeurs solides et un troisième compartiment liquidien stable n'a montré aucune différence en terme de concentrations plasmatiques normalisées ou de clairance par rapport aux patients ne présentant pas de troisième compartiment liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'un troisième compartiment liquidien avant le traitement par pémétréxed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétréxed administré en association avec le cisplatine, une déshydratation sévère a été observée. Par conséquent, les patients doivent recevoir un traitement antiémétique adéquat et une hydratation appropriée avant et/ou après l'administration du traitement.

Au cours des études cliniques portant sur le pémétréxed, des événements cardiovasculaires graves, y compris des infarctus du myocarde, et des événements cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés et habituellement lorsque le pémétréxed est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8).

L'immunosuppression est fréquente chez les patients cancéreux. Par conséquent, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes en âge de procréer de ne pas concevoir d'enfant au cours du traitement et pendant les 6 mois suivant son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed (voir rubrique 4.6).

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après leur traitement par pémétréxed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

Des cas de réactivation des toxicités de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie des semaines ou des années auparavant.

Ce médicament contient 54 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

#### **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Le pémétréxed est éliminé principalement sous forme inchangée par les reins par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par ex. aminoglycosides, diurétiques de l'anse, dérivés du platine, ciclosporine) est susceptible d'entraîner une diminution de la clairance du pémétréxed. Cette association doit donc être utilisée avec prudence. Si nécessaire, la clairance de créatinine doit être étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également sécrétées au niveau tubulaire (par ex. probénécid, pénicilline) est susceptible d'entraîner une diminution de la clairance du pémétréxed. Il est nécessaire de faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont associés au pémétréxed. Si nécessaire, la clairance de créatinine doit être étroitement surveillée.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 80 ml/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tels que l'ibuprofène à une dose supérieure à 1 600 mg/jour) et l'aspirine à dose plus élevée ( $\geq 1,3$  g par jour) peuvent réduire l'élimination du pémétréxed et donc augmenter l'incidence des événements indésirables dus à celui-ci. Par conséquent, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses d'AINS ou d'aspirine lors du traitement par pémétréxed des patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 80 ml/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétréxed et d'AINS (par ex. ibuprofène) ou d'aspirine à forte dose doit être évitée 2 jours avant l'administration de pémétréxed, le jour de celle-ci et les 2 jours suivants (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données relatives à l'interaction avec les AINS possédant des demi-vies plus longues, tels que le piroxicam ou le rofécoxib, leur administration doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée au moins 5 jours avant l'administration de pémétréxed, le jour de celle-ci et au moins les 2 jours suivants (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler une éventuelle toxicité, en particulier une myélosuppression ou une toxicité gastro-intestinale.

Le métabolisme hépatique du pémétréxed est limité. Des résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que le pémétréxed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par le CYP3A, le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP1A2.

#### Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison du risque thrombotique accru chez les patients atteints d'un cancer, l'utilisation d'un traitement anticoagulant est fréquente. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces maladies ainsi que la possibilité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse nécessitent de mettre en place, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, des contrôles plus fréquents de l'INR (*International Normalised Ratio*).



Association contre-indiquée : vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Association déconseillée : vaccins vivants atténués (à l'exception du vaccin contre la fièvre jaune, dont l'utilisation concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie systémique potentiellement mortelle. Ce risque est accru chez les sujets déjà immunodéprimés en raison de leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed. Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il est conseillé aux hommes en âge de procréer de ne pas concevoir d'enfant au cours du traitement et pendant les 6 mois suivant son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées.

##### Grossesse

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de pémétréxed chez la femme enceinte, cependant le pémétréxed, comme d'autres antimétabolites, est suspecté pour entraîner de graves malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Des études menées sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétréxed ne doit être pas utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, après avoir évaluée attentivement le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

##### Allaitement

On ne sait pas si le pémétréxed est excrété dans le lait maternel et des effets indésirables chez le nourrisson allaité ne peuvent pas être exclus. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par pémétréxed (voir rubrique 4.3).

##### Fertilité

Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucune étude portant sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, il a été rapporté que le pémétréxed pouvait causer une fatigue. Par conséquent, il est nécessaire d'avertir les patients qu'ils ne doivent pas conduire ou se servir de machines si cet événement se produit.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés liés au pémétréxed, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association, sont une myélosuppression, à type d'anémie, neutropénie, leucopénie et thrombopénie ; et des toxicités gastro-intestinales à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. Les autres effets indésirables comprennent les toxicités rénales, l'augmentation des aminotransférases, une alopécie, la fatigue, une déshydratation, des éruptions cutanées, des infections/ sepsis et des neuropathies. Les événements rarement observés comprennent un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables rapportés chez plus de 5 % des 168 patients atteints d'un mésothéliome et inclus par randomisation dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed et des 163 patients atteints d'un mésothéliome et inclus par randomisation dans le bras recevant du cisplatine en monothérapie. Dans les deux bras de l'étude, les patients

n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B12.

Estimation de la fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement*	Pémétréxed/cisplatine		Cisplatine	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicité tout grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)	Toxicité de tout grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ granulocytopénie	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leucopénie	53,0	14,9	16,6	0,6
		Anémie	26,2	4,2	10,4	0,0
		Thrombopénie	23,2	5,4	8,6	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Déshydratation	6,5	4,2	0,6	0,6
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie sensitive	10,1	0,0	9,8	0,6
	Fréquent	Troubles du goût	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vomissements	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatite/ pharyngite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausées	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Constipation	11,9	0,6	7,4	0,6
	Fréquent	Dyspepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopécie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Affections du rein et urinaires	Très fréquent	Élévation de la créatinine	10,7	0,6	9,8	1,2
		Diminution de la clairance de la créatinine**	16,1	0,6	17,8	1,8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Se référer la version 2 des Critères de toxicité communs (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité, sauf pour le terme « diminution de la clairance de la créatinine »

\*\* Dérivé du terme « affections rénales/génito-urinaires ».

\*\*\* Selon les CTC du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998), les troubles du goût et l'alopécie ne doivent être rapportés qu'en grade 1 ou 2.

Dans ce tableau, une valeur limite de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les événements indésirables considérés par le notificateur comme liés de façon possible à l'administration de pémétréxed et de cisplatine.

Les toxicités selon les CTC cliniquement significatives rapportées chez  $\geq 1\%$  et  $\leq 5\%$  des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont compris : insuffisance rénale, infection, pyrexie, neutropénie fébrile, augmentation des ASAT, des ALAT et des GGT, urticaire et douleurs thoraciques.

Les toxicités selon les CTC cliniquement significatives rapportées chez moins de 1 % des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont compris arythmie et neuropathie motrice.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables signalés chez plus de 5 % des 265 patients randomisés dans le bras recevant le pémétréxed en monothérapie avec une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sup>12</sup> et des 276 patients randomisés dans le bras recevant du docétaxel en monothérapie. Tous les patients avaient le diagnostic de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement*	Pémétréxed N = 265		Docétaxel N = 276	
			Toxicité de tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité tout grade (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ granulocyto- pénie	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leucopénie	12,1	4,2	34,1	27,2
		Anémie	19,2	4,2	22,1	4,3
	Fréquent	Thrombopénie	8,3	1,9	1,1	0,4
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vomissements	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatite/ pharyngite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausées	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Fréquent	Constipation	5,7	0,0	4,0	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation de la SGPT (ALAT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Élévation de la SGOT (ASAT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée/ desquamation	14,0	0,0	6,2	0,0
	Fréquent	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopécie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	34,0	5,3	35,9	5,4
	Fréquent	Fièvre	8,3	0,0	7,6	0,0

\* Se référer la version 2 des Critères de toxicité communs (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité.

\*\* Selon les CTC du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998), l'alopécie ne doit être rapportée qu'en grade 1 ou 2.

Dans ce tableau, une valeur limite de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les événements indésirables considérés par le notificateur comme liés de façon possible à l'administration de pémétréxed.

Les toxicités selon les CTC cliniquement significatives qui ont été rapportées chez  $\geq 1\%$  et  $\leq 5\%$  des patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed ont été les suivantes : infection sans neutropénie, neutropénie fébrile, réaction allergique/hypersensibilité, augmentation de la créatinine, neuropathie motrice, neuropathie sensitive, érythème polymorphe et douleurs abdominales.

Les toxicités selon les CTC cliniquement significatives qui ont été signalées chez moins de 1 % des patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed ont été des arythmies supraventriculaires. Les toxicités biologiques de grade 3 ou 4 cliniquement significatives ont été similaires entre les résultats poolés de trois études de phase II du pémétréxed en monothérapie (n = 164) et ceux de

l'étude de phase III, du pémétréxed en monothérapie décrite ci-dessus, à l'exception des neutropénies (12,8 % contre 5,3 % respectivement) et l'élévation de l'alanine aminotransférase (15,2 % contre 1,9 % respectivement). Ces différences sont probablement dues aux différences dans les populations de patients, dans la mesure où les études de phase II ont inclus à la fois des patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure et des patientes atteintes d'un cancer du sein et lourdement prétraitées avec des métastases hépatiques préexistantes et/ou un bilan de base anormal de la fonction hépatique.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables considérés avec un lien possible avec le médicament à l'étude et rapportés chez plus de 5 % des 839 patients atteints d'un CBNPC randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed et des 830 patients atteints d'un CBNPC randomisés dans le bras recevant du cisplatine et de la gemcitabine. Tous les patients ont reçu le traitement à l'étude comme traitement initial de CBNPC localement avancé ou métastatique et les patients des deux groupes de traitement ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B<sup>12</sup>.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement**	Pémétréxed/ cisplatine (N = 839)		Gemcitabine/ cisplatine (N = 830)	
			Toxicité tous grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité tout grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutropénie/ granulocyto- pénie	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leucopénie	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Thrombopénie	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie sensitive	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Troubles du goût	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vomissements	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Constipation	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatite/ pharyngite	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrhée sans colostomie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Fréquent	Dyspepsie/ pyrosis	5,2	0,1	5,9	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Fréquent	Éruption cutanée/ desquamation	6,6	0,1	8,0	0,5
Affections rénales et urinaires	Très fréquent	Élévation de la créatinine	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	42,7	6,7	44,9	4,9

\* Valeurs de  $p < 0,05$  en comparant l'association pémétréxed/cisplatine à gemcitabine/cisplatine en utilisant le test exact de Fisher.

\*\* Se référer aux Critères de toxicité communs (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998) pour chaque grade de toxicité.

\*\*\* Selon les CTC du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998), les troubles du goût et l'alopécie doivent être rapportés uniquement en grade 1 ou 2.

Dans ce tableau, une valeur limite de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les événements pour lesquels le rapporteur a évalué un lien possible au pémétréxed et au cisplatine.

Les toxicités cliniquement significatives qui ont été rapportées chez  $\geq 1\%$  et  $\leq 5\%$  des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont été les suivantes : élévation de l'ASAT, de l'ALAT, infection, neutropénie fébrile, insuffisance rénale, pyrexie, déshydratation, conjonctivite et diminution de la clairance de la créatinine. Les toxicités cliniquement significatives qui ont été rapportées chez moins de 1 % des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont inclus: augmentation des GGT, douleurs thoraciques, arythmie et neuropathie motrice.

Les toxicités cliniquement significatives selon le sexe ont été similaires à celles de la population globale chez les patients recevant du pémétréxed en plus du cisplatine.

Le tableau suivant présente la fréquence et la gravité des effets indésirables considérés avec un lien possible au médicament à l'étude et rapportés chez plus de 5 % des 800 patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed en monothérapie et des 402 patients randomisés dans le bras recevant le placebo dans l'étude sur le pémétréxed en monothérapie en traitement d'entretien (étude JMEN : N = 663) et dans l'étude de suivi sur le pémétréxed en traitement d'entretien (étude PARAMOUNT : N = 539). Tous les patients avaient un diagnostic de CBNPC de stade IIIB ou IV et avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients des deux bras de l'étude ont été entièrement supplémentés en acide folique et en vitamine B<sup>12</sup>.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence*	Événement**	Pémétréxed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicité tout grade (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité tout grade	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie	18,0	4,5	5,2	0,5
	Fréquent	Leucopénie	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutropénie	8,4	4,4	0,2	0,0
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie sensitive	7,4	0,6	5,0	0,2
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
	Fréquent	Vomissements	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucite/stomatite	6,8	0,8	1,7	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation de l'ALAT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Élévation de l'ASAT (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée/desquamation				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	24,1	5,3	10,9	0,7
	Fréquent	Douleurs	7,6	0,9	4,5	0,0
		Œdème	5,6	0,0	1,5	0,0
Affections rénales	Fréquent	Affections rénales***	7,6	0,9	1,7	0,0

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; CTCAE = Critères communs de terminologie des événements indésirables ; NCI = National Cancer



Institute ; SGOT = transaminase glutamo-oxaloacétique sérique ; SGPT = transaminase glutamique-pyruvique sérique.

\* Définition des fréquences : très fréquent  $\geq 10\%$  ; fréquent  $> 5\%$  et  $< 10\%$ . Dans ce tableau, une valeur limite de  $5\%$  a été utilisée pour l'inclusion de tous les événements pour lesquels le notificateur a estimé un lien possible avec l'administration de pémétréxed

\*\* Se référer aux critères CTCAE du NCI (version 3.0 ; NCI 2003) pour chaque grade de toxicité. Les taux de notification sont présentés selon la version 3.0 des CTCAE.

\*\*\* Le tableau des effets indésirables poolés combine les résultats de l'étude JMEN portant sur le pémétréxed en traitement d'entretien (N = 663) et ceux de l'étude PARAMOUNT de suivi du pémétréxed en traitement d'entretien (N = 539).

\*\*\*\* Ce terme regroupe et inclue : augmentation de la créatinine sérique/sanguine, diminution du débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale /autres affections rénales/génito-urinaires.

Les toxicités cliniquement significatives de tous grades selon les CTC qui ont été rapportées chez  $\geq 1\%$  et  $\leq 5\%$  des patients randomisés dans le bras recevant le pémétréxed incluent : neutropénie fébrile, infection, thrombopénie, diarrhée, constipation, alopecie, prurit/démangeaisons, fièvre (en l'absence de neutropénie), pathologie de la surface oculaire (notamment conjonctivite), hypersécrétion lacrymale, vertiges et neuropathie motrice.

Les toxicités cliniquement significatives selon les CTC qui ont été rapportées chez moins de  $1\%$  des patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed incluent : réaction allergique/hypersensibilité, érythème polymorphe, arythmie supraventriculaire et embolie pulmonaire.

La sécurité a été évaluée chez les patients randomisés dans le bras recevant le pémétréxed (N = 800). L'incidence des effets indésirables a été évaluée chez les patients ayant reçu 6 cycles ou moins de pémétréxed en traitement d'entretien (N = 519), et comparée à celle observée chez les patients ayant reçu plus de 6 cycles de pémétréxed (N = 281). Des augmentations de l'incidence des effets indésirables (tous grades confondus) ont été observées lors d'une exposition prolongée. Une augmentation significative de l'incidence de la neutropénie de grade 3 - 4 avec un lien possible au médicament à l'étude a été observée lors d'une exposition plus longue au pémétréxed (6 cycles ou moins :  $3,3\%$ , plus de 6 cycles :  $6,4\%$  :  $p = 0,046$ ). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant les autres effets indésirables, pour chacun des autres grades 3, 4 ou 5 lors d'une exposition prolongée.

Au cours des études cliniques portant sur le pémétréxed, des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves, notamment des infarctus du myocarde, des angines de poitrine, des accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires, ont été peu fréquemment rapportés et généralement lorsque le pémétréxed est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

De rares cas d'hépatite, potentiellement grave, ont été rapportés au cours des études cliniques portant sur le pémétréxed.

Une pancytopenie a été rapportée de manière peu fréquente au cours des essais cliniques portant sur le pémétréxed.

Dans les essais cliniques, des cas de colite (notamment d'hémorragie intestinale et rectale, parfois fatale, de perforation intestinale, de nécrose intestinale et de l'inflammation du caecum) ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par pémétréxed.

Dans les essais cliniques, des cas de pneumopathie interstitielle avec insuffisance respiratoire, parfois fatale, ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par pémétréxed.

Des cas peu fréquents d'œdème ont été rapportés chez les patients traités par pémétréxed.

Des œsophagites/œsophagites radiques ont été peu fréquemment rapportés au cours des essais cliniques avec le pémétréxed.

Un sepsis, parfois mortel, a été fréquemment rapporté au cours des essais cliniques sur le pémétréxed.

Au cours de la surveillance après commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par pémétréxed :

Une hyperpigmentation a été fréquemment rapportée.

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés avec le pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques (voir rubrique 4.4). Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont été rapportés après commercialisation avec une fréquence indéterminée.

Des cas peu fréquents de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après leur traitement par pémétréxed (voir rubrique 4.4).

De rares cas de réactivation des toxicités de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie (voir rubrique 4.4).

Des cas peu fréquents d'ischémie périphérique conduisant parfois à une nécrose des extrémités ont été rapportés.

De rares cas d'atteintes bulleuses, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés dont certains ont été fatals.

De rares cas d'anémie hémolytique d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients traités par pémétréxed.

De rares cas de choc anaphylactique ont été signalés.

Un œdème érythémateux, principalement des membres inférieurs, a été rapporté avec une fréquence indéterminée.

Des atteintes infectieuses et non-infectieuses du derme, de l'hypoderme et/ou du tissu sous-cutané ont été rapportées avec une fréquence indéterminée (par exemple dermohypodermite bactérienne aiguë, pseudocellulite, dermatite).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9 Surdosage**

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensitive et éruption cutanée. Les complications prévisibles d'un surdosage comprennent une myélosuppression, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, on peut observer une infection, accompagnée ou non de fièvre, une diarrhée et/ou une mucite. En cas de suspicion de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance comprenant des numérations formules sanguines et doivent recevoir, si nécessaire, un traitement symptomatique. L'utilisation de folinate de calcium/acide folinique dans la prise en charge d'un surdosage de pémétréxed doit être envisagée.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, analogues de l'acide folique, code ATC : L01BA04

CIAMBRA (pémétréxed) est un agent antinéoplasique antifolique multicible qui agit en interrompant des processus métaboliques cruciaux et folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pémétréxed se comporte comme un antifolique multicible en inhibant la thymidylate synthase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférerase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes essentielles à la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides de purine. Le pémétréxed est transporté dans les cellules à la fois par le transporteur des folates réduits et la protéine membranaire de liaison des folates. Une fois dans les cellules, le pémétréxed est rapidement et efficacement converti en polyglutamates par l'enzyme appelée folylpolyglutamate synthétase. Les polyglutamates sont retenus dans les cellules et constituent des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps- et concentration-dépendant qui se produit dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamatés possèdent une demi-vie intracellulaire plus longue, ce qui prolonge l'action du médicament dans les cellules cancéreuses.

#### Efficacité clinique

##### Mésothéliome

EMPHACIS, une étude de phase III, multicentrique, randomisée et en simple aveugle, comparant l'association pémétréxed/cisplatine au cisplatine chez des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, a montré que les patients traités par pémétréxed et cisplatine avaient un bénéfice cliniquement significatif de 2,8 mois en matière de survie médiane par rapport aux patients recevant du cisplatine en monothérapie.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sup>12</sup> à faibles doses a été introduite dans le traitement des patients afin d'en diminuer la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été réalisée sur la population constituée par l'ensemble des patients assignés par randomisation à un bras de traitement et ayant reçu le médicament à l'étude (randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée sur les patients ayant reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B<sup>12</sup> pendant toute la durée du traitement à l'étude (patients totalement supplémentés). Les résultats de ces analyses d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant.

#### **Efficacité de l'association pémétréxed + cisplatine vs cisplatine dans le mésothéliome pleural malin**

Paramètre d'efficacité	Patients randomisés et traités		Patients totalement supplémentés	
	Pémétréxed/ cisplatine (N = 226)	cisplatine (N = 222)	Pémétréxed/ cisplatine (N = 168)	cisplatine (N = 163)
Survie globale médiane (mois) (IC à 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)
Test du log-rank (valeur de p*)	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à la progression tumorale (mois) (IC à 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)
Test du log-rank (valeur de p*)	0,001		0,008	

Temps jusqu'à l'échec du traitement (mois) (IC à 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)
Test du log-rank (valeur de p*)	0,001		0,001	
Taux de réponse globale** (IC à 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)
Test exact de Fisher (valeur de p*)	< 0,001		< 0,001	

Abréviation : CI = intervalle de confiance

\* La valeur de p fait référence à la comparaison entre les bras.

\*\* Dans le bras pémétréxed/cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients totalement supplémentés (N = 167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement pertinents (douleurs et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras pémétréxed/cisplatine (212 patients) par rapport au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée à l'aide de l'échelle des symptômes du cancer pulmonaire (*Lung Cancer Symptom Scale*). Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont également été observées. La différence entre les bras de traitement s'est manifestée par une amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras pémétréxed/cisplatine et une détérioration de celle-ci au fil du temps dans le bras témoin.

Les données portant sur les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et traités uniquement par pémétréxed sont limitées. Le pémétréxed en monothérapie à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> a été étudié chez 64 patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

#### CBNPC, traitement de deuxième intention :

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte, comparant le pémétréxed au docétaxel chez des patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique et ayant reçu une chimiothérapie antérieure, a montré une survie médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétréxed (population en intention de traiter (ITT) n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (ITT n = 288). La chimiothérapie antérieure ne comprenait pas le pémétréxed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en matière de survie globale s'est révélée en faveur du pémétréxed (comparé au docétaxel) pour les histologies autres qu'à prédominance épidermoïde (n = 399, 9,3 contre 8,0 mois, RRI ajusté = 0,78 ; IC à 95 % = 0,61-1,00, p = 0,047) et en faveur du docétaxel pour le carcinome épidermoïde (n = 172, 6,2 contre 7,4 mois, RRI ajusté = 1,56 ; IC à 95 % = 1,08-2,26, p = 0,018). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité du pémétréxed.

Des données cliniques limitées issues d'un essai séparé de phase III, randomisé et contrôlé suggèrent que les données en matière d'efficacité (survie globale, survie sans progression) du pémétréxed sont similaires pour les patients préalablement traités par docétaxel (n = 41) et ceux n'ayant pas bénéficié d'un traitement par docétaxel (n = 540).

#### **Efficacité du pémétréxed vs docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT**

	<b>Pémétréxed</b>	<b>Docétaxel</b>
<b>Temps de survie (mois)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Médiane (m)	8,3	7,9
□ IC à 95 % pour la médiane	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
□ RRI	0,99	
□ IC à 95 % pour le RRI	(0,82 - 1,20)	
□ Non-infériorité valeur de p (RRI)	0,226	
<b>Survie sans progression (mois)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Médiane	2,9	
□ RRI (IC à 95 %)	2,90	
<b>Temps jusqu'à l'échec du traitement (TET - mois)</b>	(n = 283)	(n = 288)
□ Médiane	2,3	2,1
	0,84 (0,71 - 0,997)	

Réponse (n : qualifié pour la réponse)	(n = 264)	(n = 274)
□ Taux de réponse (%) (IC à 95 %)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
□ Maladie stable (%)	45,8	46,4

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RRI = rapports des risques instantanés ; ITT = intention de traiter ; n = taille de la population totale

#### CBNPC, traitement de première intention :

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte, comparant l'association pémétréxed plus cisplatine à l'association gemcitabine plus cisplatine chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, a montré que l'association pémétréxed plus cisplatine (population en intention de traiter [ITT] n = 862) a atteint son critère de jugement principal et a montré une efficacité similaire à celle de l'association gemcitabine plus cisplatine (ITT n = 863) en matière de survie globale (rapport des risques instantanés ajusté = 0,94 ; IC à 95 % = 0,84-1,05). Tous les patients inclus dans cette étude présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont également été réalisées sur la population en per-protocole (PP). Les analyses de l'efficacité réalisées sur la population en PP concordent avec les analyses réalisées sur la population en ITT et vont dans le sens d'une non-infériorité de l'association PC par rapport à l'association GC.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires dans les bras de traitement : la SSP médiane était de 4,8 mois pour l'association pémétréxed plus cisplatine contre 5,1 mois pour l'association gemcitabine plus cisplatine (rapport des risques instantanés ajusté = 1,04 ; IC à 95 % = 0,94-1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (IC à 95 % = 27,3-33,9) pour l'association pémétréxed plus cisplatine contre 28,2 % (IC à 95 % = 25,0-31,4) pour l'association gemcitabine plus cisplatine. Les données relatives à la SSP ont été partiellement confirmées par une revue indépendante (400 patients sur 1 725 ont été sélectionnés au hasard pour cette revue).

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a mis en évidence des différences cliniquement pertinentes en matière de survie en fonction de l'histologie (voir tableau ci-dessous).

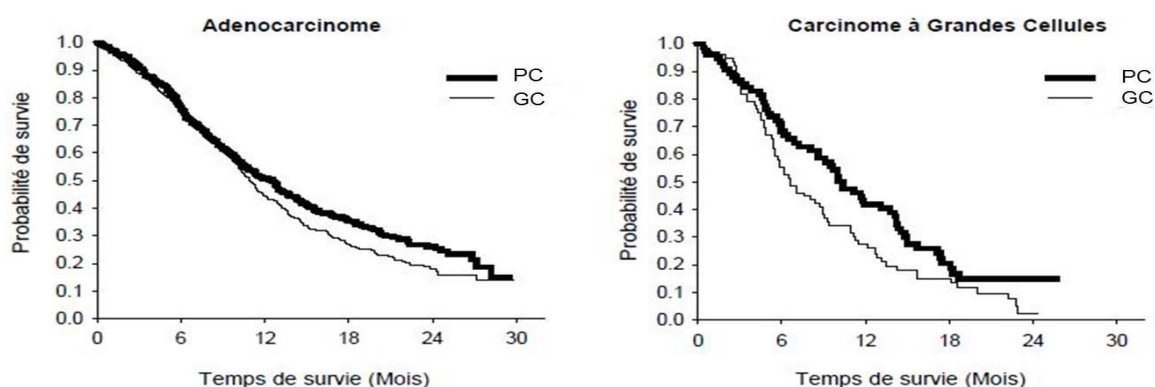
#### **Efficacité de l'association pémétréxed + cisplatine vs gemcitabine + cisplatine dans le traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules - Population en ITT et sous-groupes histologiques.**

Population en ITT et sous-groupes histologiques	Survie globale médiane en mois (IC à 95 %)				Rapport des risques instantanés (RRI)	Supériorité valeur de p
	Pémétréxed + cisplatine		Gemcitabine + cisplatine			
Population en ITT (N = 1 725)	10,3 (9,8 - 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 - 10,9)	N = 863	a 0,94	0,259
Adénocarcinome (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
Grandes cellules (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
Autre (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
Cellules épidermoïdes (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

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; ITT = intention de traiter ; N = taille de la population totale

<sup>a</sup> Statistiquement significatif pour la non-infériorité, avec l'intégralité de l'intervalle de confiance pour le RRI largement en dessous de la marge de non-infériorité de 1,17645 (p < 0,001).

## Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale par histologie



Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité de l'association pémétréxed + cisplatine.

Les patients traités par pémétréxed et cisplatine ont nécessité moins de transfusions (16,4 % contre 28,9 %,  $p < 0,001$ ), de transfusions de globules rouges (16,1 % contre 27,3 %,  $p < 0,001$ ) et de transfusions de plaquettes (1,8 % contre 4,5 %,  $p = 0,002$ ). Ces patients ont également nécessité une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4 % contre 18,1 %,  $p < 0,001$ ), de G-CSF/GM-CSF (3,1 % contre 6,1 %,  $p = 0,004$ ) et de préparations à base de fer (4,3 % contre 7,0 %,  $p = 0,021$ ).

### CBNPC, traitement d'entretien :

#### Étude JMEN

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude JMEN) a comparé l'efficacité et l'innocuité du traitement d'entretien par pémétréxed accompagné des meilleurs soins de soutien (MSS) ( $n = 441$ ) avec celles du placebo accompagné des MSS ( $n = 222$ ) chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) et n'ayant pas progressé après 4 cycles d'un traitement de première intention en doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec de la gemcitabine, du paclitaxel ou du docétaxel. Le traitement de première intention en doublet contenant du pémétréxed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients ont bénéficié du traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et l'innocuité ont été mesurées dès la randomisation après la fin du traitement de première intention (induction). Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement d'entretien par pémétréxed et de 3,5 cycles de placebo. Au total, 213 patients (48,3 %) ont terminé 6 cycles ou plus et 103 patients (23,4 %) ont terminé 10 cycles ou plus de traitement par pémétréxed.

L'étude a atteint son critère de jugement principal et a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo ( $n = 581$ , population revue de manière indépendante, médianes de 4,0 mois et de 2,0 mois respectivement) (rapport des risques instantanés = 0,60, IC à 95 % = 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). La revue indépendante

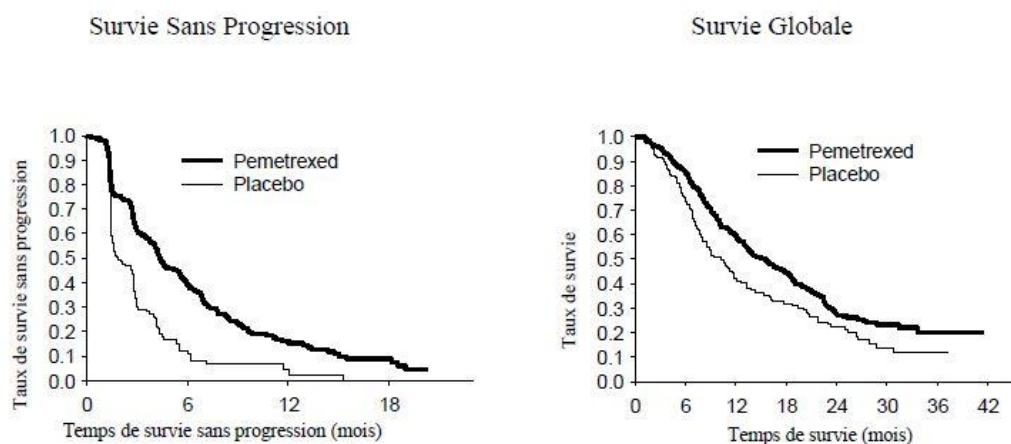
des scanners des patients a confirmé les résultats de l'évaluation de la SSP réalisée par l'investigateur. La SG médiane de la population globale (n = 663) était de 13,4 mois dans le bras pémétréxed et de 10,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,79, IC à 95 % = 0,65-0,95, p = 0,01192).

Une différence en matière d'efficacité selon l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN, ce qui concorde avec les résultats d'autres études portant sur le pémétréxed. Pour les patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 430, population revue de manière indépendante), la SSP médiane était de 4,4 mois dans le bras pémétréxed et de 1,8 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,47, IC à 95 % = 0,37-0,60, p = 0,00001). La SG médiane des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 481) était de 15,5 mois dans le bras pémétréxed et 10,3 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,70, IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002). La SG médiane, en incluant la phase d'induction, des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois dans le bras pémétréxed et de 13,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,71, IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002).

Les résultats en matière de SSP et de SG pour les patients présentant un CBNPC dont l'histologie était épidermoïde ne suggéraient aucun avantage du pémétréxed sur le placebo.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité du pémétréxed.

**Étude JMEN : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale avec le pémétréxed versus placebo chez des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde :**



**Étude PARAMOUNT**

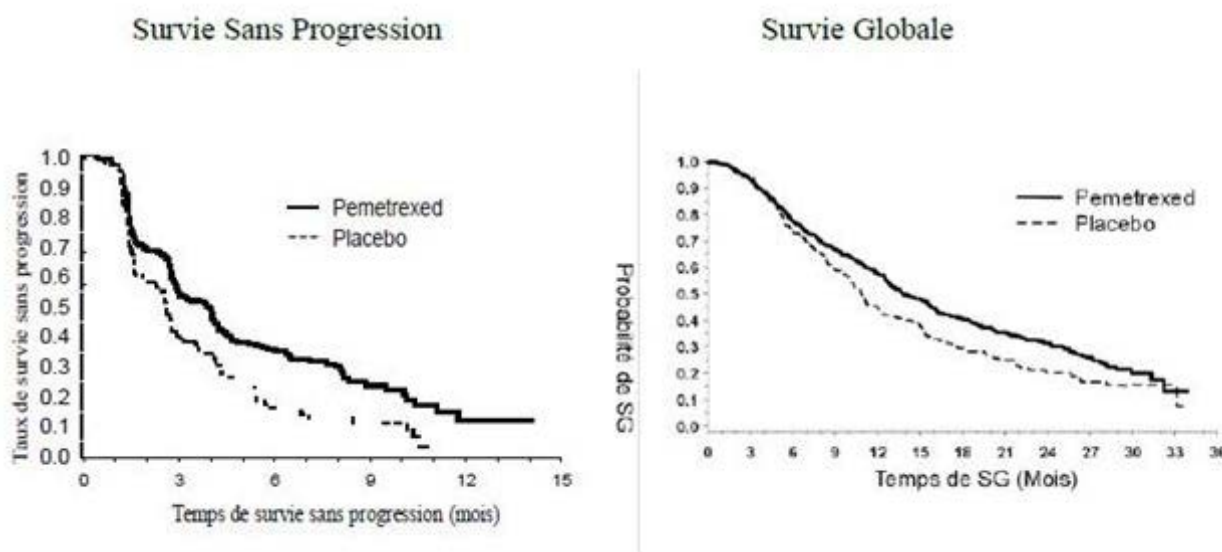
Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude PARAMOUNT) a comparé l'efficacité et l'innocuité de la poursuite du pémétréxed en traitement d'entretien accompagné des MSS (n = 359) avec celles du placebo accompagné des MSS (n = 180) chez des patients présentant un CBNPC localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde et n'ayant pas progressé après 4 cycles d'un traitement de première intention en doublet contenant du pémétréxed associé à du cisplatine. Sur les 939 patients ayant bénéficié d'un traitement d'induction par pémétréxed et cisplatine, 539 ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par pémétréxed ou par placebo. 44,9 % des patients randomisés ont atteint une réponse complète/partielle et 51,9 % présentaient une maladie stable à la suite du traitement par pémétréxed et cisplatine. Les patients assignés par randomisation au traitement d'entretien devaient présenter un score de performance ECOG de 0 ou 1. Le temps médian écoulé entre le début du traitement d'induction par pémétréxed et cisplatine et le début du traitement d'entretien était de 2,96 mois aussi bien dans le bras pémétréxed que dans le bras placebo. Les patients

randomisés ont bénéficié du traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et l'innocuité ont été mesurées dès la randomisation après la fin du traitement de première intention (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement d'entretien par pémétréxed et de 4 cycles de placebo. Au total, 169 patients (47,1 %) ont terminé 6 cycles ou plus de traitement d'entretien par pémétréxed, ce qui représente au moins 10 cycles de pémétréxed au total.

L'étude a atteint son critère de jugement principal et a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (n = 472, population revue de manière indépendante ; médianes de 3,9 mois et de 2,6 mois respectivement) (rapport des risques instantanés = 0,64, IC à 95 % = 0,51-0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les résultats de l'évaluation de la SSP réalisée par l'investigateur. Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement d'induction de première intention par pémétréxed et cisplatine, était de 6,9 mois dans le bras pémétréxed et de 5,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,59, IC à 95 % = 0,47-0,74).

À la suite du traitement d'induction par pémétréxed et cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétréxed était statistiquement supérieur au placebo en ce qui concerne la SG (médiane de 13,9 mois contre 11,0 mois, rapport des risques instantanés = 0,78, IC à 95 % = 0,64-0,96, p = 0,0195). Au moment de cette analyse de survie finale, 28,7 % des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétréxed contre 21,7 % dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par pémétréxed était homogène au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse au traitement d'induction, le score ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de la SG et de la SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans pour les patients traités par pémétréxed étaient respectivement de 58 % et 32 %, contre 45 % et 21 % pour les patients sous placebo. La SSP médiane, mesurée depuis le début du traitement d'induction de première intention par pémétréxed et cisplatine, était de 16,9 mois dans le bras pémétréxed et de 14,0 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,78, IC à 95 % = 0,64-0,96). Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3 % dans le bras pémétréxed et de 71,7 % dans le bras placebo.

**Étude PARAMOUNT : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) avec la poursuite du pémétréxed *versus* placebo en traitement d'entretien chez des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurées à partir de la randomisation)**





Les profils d'innocuité du pémétréxed en traitement d'entretien issus des études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études portant sur l'utilisation du pémétréxed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du pémétréxed à la suite d'une administration en monothérapie ont été évaluées chez 426 patients atteints d'un cancer et présentant un large éventail de tumeurs solides, à des doses allant de 0,2 à 838 mg/m<sup>2</sup> administrées par perfusions de 10 minutes. Le pémétréxed possède un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m<sup>2</sup>. Des études *in vitro* ont montré que le pémétréxed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'était pas affectée de manière importante par différents degrés d'insuffisance rénale. Le métabolisme hépatique du pémétréxed est limité. Le pémétréxed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose administrée étant retrouvée sous forme inchangée dans les urines au cours des 24 premières heures suivant l'administration. Des études *in vitro* montrent que le pémétréxed est activement sécrété par l'OAT3 (transporteur des anions organiques 3). La clairance totale du pémétréxed est de 91,8 ml/min et sa demi-vie d'élimination du plasma est de 3,5 heures chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min).

La variabilité interindividuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale (ASC) et la concentration plasmatique maximale augmentent proportionnellement à la dose. Les propriétés pharmacocinétiques du pémétréxed sont cohérentes sur plusieurs cycles de traitement.

Les propriétés pharmacocinétiques du pémétréxed ne sont pas influencées par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B<sub>12</sub> par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétréxed.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétréxed à des souris gravides a entraîné une diminution de la viabilité fœtale, une réduction du poids fœtal, une ossification incomplète de certaines structures osseuses ainsi que des fentes palatines.

L'administration de pémétréxed à des souris mâles a entraîné une reprotoxicité caractérisée par des taux de fécondité réduits et une atrophie testiculaire. Lors d'une étude menée sur le chien beagle avec injection d'un bolus par voie intraveineuse pendant 9 mois, un impact sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) a été observé. Cela indique que le pémétréxed est susceptible d'altérer la fertilité masculine. Aucune étude n'a été réalisée sur la fertilité féminine.

Le pémétréxed ne s'est pas révélé mutagène que ce soit lors de l'essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaires de hamster chinois ou lors du test d'Ames. Le pémétréxed s'est montré clastogène lors du test du micronoyau réalisé *in vivo* sur des souris.

Aucune étude destinée à évaluer le potentiel cancérogène du pémétréxed n'a été réalisée.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)

Acide chlorhydrique (ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)

### 6.2 Incompatibilités

Le pémétréxed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, ce qui inclut les solutions injectables Ringer lactate et Ringer. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3 Durée de conservation

#### Flacon non ouvert

3 ans

#### Solutions reconstituées et de perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation des solutions de pémétréxed de perfusion a été démontrée pendant 24 heures à une température de 2°C à 8°C ou de 15°C à 25°C. La solution reconstituée devrait être utilisée immédiatement pour préparer la solution de perfusion.

D'un point de vue microbiologique, la solution de perfusion devrait être utilisée immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et les durées de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C ou à de 15°C à 25°C.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

#### Flacon non ouvert

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

Pour les conditions de conservation après reconstitution/dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc chlorobutyl, capsule en aluminium et capuchon amovible. Le flacon est emballé sous film plastique rétractable. Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed disodique hémipentahydraté).

Boîte de 1 flacon.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

1. Utiliser une technique aseptique pendant la reconstitution et la dilution ultérieure du pémétréxed en vue de l'administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de CIAMBRA nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétréxed afin de faciliter l'administration de la quantité figurant sur l'étiquette.
3. Reconstituer les flacons de 500 mg avec 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, afin d'obtenir une solution contenant 25 mg/ml de pémétréxed. Agiter délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution ainsi obtenue est limpide et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou vert-jaune, sans conséquence néfaste sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**
4. Le volume approprié de solution de pémétréxed reconstituée doit ensuite être dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
5. Les solutions de pémétréxed pour perfusion préparées selon les instructions ci-dessus sont compatibles avec les kits d'administration et les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle et en polyoléfine.

6. Avant leur administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de la présence éventuelle de particules et d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
7. Les solutions de pémétréxed sont exclusivement à usage unique. Tout déchet ou médicament inutilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Précautions de préparation et d'administration :

Comme avec tout autre agent antinéoplasique potentiellement toxique, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation des solutions de pémétréxed pour perfusion. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Le pémétréxed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétréxed. Quelques cas d'extravasation de pémétréxed ont été signalés. Ces derniers n'ont pas été jugés graves par l'investigateur. Les extravasations doivent être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non vésicants.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611, Luxembourg  
Luxembourg

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1055/002

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 2 Décembre 2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments à l'adresse <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Oncotec Pharma Produktion GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Rosslau  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### CARTON EXTÉRIEUR

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CIAMBRA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Pémétrexed

#### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Après reconstitution, chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétrexed.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Mannitol (E421), acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (voir notice pour des informations supplémentaires).

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.  
1 flacon

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.  
Pour utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution.  
Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

#### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

#### 9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1055/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CIAMBRA 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}  
SN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

CIAMBRA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Pémétrexed  
Utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

100 mg

**6. AUTRES**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### CARTON EXTÉRIEUR

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CIAMBRA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Pémétrexed

#### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Après reconstitution, chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétrexed.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Mannitol (E421), acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (voir notice pour des informations supplémentaires).

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.  
1 flacon

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.  
Pour utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution.  
Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

#### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

#### 9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1055/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CIAMBRA 500 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}  
SN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

CIAMBRA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Pémétrexed  
Utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

500 mg

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### CIAMBRA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion CIAMBRA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

pémétrexed

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Conservez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que CIAMBRA et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CIAMBRA ?
3. Comment utiliser CIAMBRA ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CIAMBRA ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que CIAMBRA et dans quels cas est-il utilisé ?**

CIAMBRA est un médicament utilisé dans le traitement du cancer.

CIAMBRA est administré en association avec le cisplatine, un autre médicament anticancéreux, en tant que traitement du mésothéliome pleural malin, une forme de cancer qui touche l'enveloppe des poumons, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure.

CIAMBRA est également administré en association avec le cisplatine pour le traitement initial des patients présentant un cancer du poumon au stade avancé.

CIAMBRA peut vous être prescrit si vous souffrez d'un cancer du poumon au stade avancé si votre maladie a répondu au traitement ou reste largement inchangée après la chimiothérapie initiale.

CIAMBRA est également un traitement pour les patients atteints d'un cancer du poumon à un stade avancé dont la maladie a évolué après avoir reçu une autre chimiothérapie initiale.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CIAMBRA ?**

N'utilisez pas CIAMBRA :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au pémétrexed ou à tout autre ingrédient de CIAMBRA (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous allaitez ; vous devez arrêter l'allaitement pendant le traitement par CIAMBRA ;
- si vous avez récemment reçu ou allez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune.

#### **Mises en garde et précautions**

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir CIAMBRA.

Si vous avez actuellement ou avez eu par le passé des problèmes rénaux, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier, car il se peut que vous ne puissiez pas recevoir CIAMBRA. Avant chaque perfusion, des échantillons de votre sang seront prélevés afin d'évaluer si vos fonctions rénale et hépatique sont correctes et de vérifier que vous avez assez de cellules sanguines pour recevoir CIAMBRA. Votre médecin peut décider de modifier la dose ou de repousser le traitement en fonction de votre état général et si le nombre de vos cellules sanguines est trop bas. Si vous recevez également du cisplatine, votre médecin s'assurera que vous êtes correctement hydraté(e) et que vous recevez le traitement adapté avant et après l'administration du cisplatine afin de prévenir les vomissements.

Si vous avez subi ou allez subir une radiothérapie, veuillez en informer votre médecin. Une réaction précoce ou tardive aux rayons peut en effet survenir avec CIAMBRA.

Si vous avez récemment été vacciné(e), veuillez en informer votre médecin, car cela peut provoquer des effets néfastes avec CIAMBRA.

Si vous avez une maladie cardiaque ou des antécédents de maladie cardiaque, veuillez en informer votre médecin.

Si vous présentez une accumulation de liquide autour des poumons, votre médecin peut décider de ponctionner ce liquide avant de vous administrer CIAMBRA.

### **Enfants et adolescents**

Il n'existe aucune utilisation justifiée de CIAMBRA dans la population pédiatrique.

### **Autres médicaments et CIAMBRA**

Veuillez informer votre médecin si vous prenez des médicaments contre la douleur ou l'inflammation (gonflement), tels que les médicaments appelés « anti-inflammatoires non stéroïdiens » (AINS), y compris si ces médicaments ont été achetés sans ordonnance (tels que l'ibuprofène). Il existe de nombreuses sortes d'AINS qui possèdent des durées d'action différentes. En fonction de la date prévue de votre perfusion de CIAMBRA et/ou de votre fonction rénale, votre médecin devra vous indiquer quels médicaments vous pouvez prendre et quand vous pouvez les prendre. En cas de doute, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un de vos médicaments est un AINS.

Si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.

### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **informez-en votre médecin**. L'utilisation de CIAMBRA doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels liés à la prise de CIAMBRA pendant la grossesse. Les femmes doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par CIAMBRA.

### **Allaitement**

Si vous allaitez, informez-en votre médecin.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par CIAMBRA.

### **Fertilité**

Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par CIAMBRA et pendant 6 mois après son arrêt. Ils doivent par conséquent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après son arrêt. Si vous souhaitez concevoir un enfant pendant



le traitement ou dans les 6 mois suivant son arrêt, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. Vous avez la possibilité de demander des conseils au sujet de la conservation du sperme avant le début de votre traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

CIAMBRA peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent(e) lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

### **CIAMBRA contient du sodium**

CIAMBRA 100 mg contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

CIAMBRA 500 mg contient 54 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 2,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

### **3. Comment utiliser CIAMBRA ?**

La dose de CIAMBRA est de 500 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. Votre taille et votre poids seront mesurés afin de calculer la surface de votre corps. Votre médecin utilisera cette surface corporelle afin de définir la dose adaptée dans votre cas. Cette dose est susceptible d'être ajustée et le traitement est susceptible d'être repoussé en fonction du nombre de vos cellules sanguines et de votre état général. Un pharmacien hospitalier, un infirmier ou un médecin mélangera la poudre CIAMBRA avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables avant qu'elle ne vous soit administrée.

Vous recevrez toujours CIAMBRA par perfusion dans l'une de vos veines. Cette perfusion durera approximativement 10 minutes.

En cas d'utilisation de CIAMBRA en association avec le cisplatine :

Le médecin ou le pharmacien hospitalier déterminera la dose dont vous avez besoin en fonction de votre taille et de votre poids.

Le cisplatine est lui aussi administré par perfusion dans l'une de vos veines, environ 30 minutes après la fin de la perfusion de CIAMBRA. La perfusion de cisplatine durera environ 2 heures.

Vous devriez recevoir votre perfusion une fois toutes les 3 semaines.

Médicaments supplémentaires :

Corticostéroïdes : votre médecin vous prescrira des comprimés de stéroïdes (équivalant à 4 milligrammes de dexaméthasone deux fois par jour) que vous devrez prendre la veille, le jour même et le lendemain du traitement par CIAMBRA. Ce médicament vous est prescrit afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions cutanées que vous pourriez présenter au cours de votre traitement anticancéreux.

Supplémentation en vitamines : votre médecin vous prescrira de l'acide folique (vitamine) à prendre par voie orale ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1000 microgrammes) que vous devrez prendre une fois par jour pendant le traitement par CIAMBRA. Vous devez prendre au moins 5 doses au cours des sept jours précédant la première dose de CIAMBRA. Vous devez continuer à prendre de l'acide folique pendant les 21 jours suivant la dernière dose de CIAMBRA. Vous recevrez également une injection de vitamine B<sub>12</sub> (1000 microgrammes) au cours de la semaine précédant l'administration de CIAMBRA puis, par la suite, environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par CIAMBRA). La vitamine B<sub>12</sub> et l'acide folique vous sont administrés afin de réduire les éventuels effets toxiques du traitement anticancéreux.

Si vous avez d'autres questions concernant l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, celui-ci peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas chez tous les patients.

Vous devez contacter votre médecin immédiatement, si vous ressentez l'un des effets suivants :

- Fièvre ou infection: si vous avez une température supérieure ou égale à 38 °C, des sueurs ou d'autres signes d'infection (puisque vous êtes susceptible d'avoir un nombre de globules blancs inférieur à la normale). L'infection (sepsis) peut être grave et pourrait conduire au décès.
- Si vous commencez à ressentir des douleurs thoraciques ou à avoir une fréquence cardiaque rapide.
- Si vous présentez une douleur, une rougeur, un gonflement ou des plaies dans la bouche.
- Réaction allergique : si vous présentez une éruption cutanée / une sensation de brûlure ou de picotements ou de la fièvre. De manière rare, des réactions cutanées peuvent être graves et conduire au décès.
- Contactez votre médecin si vous présentez une éruption cutanée grave, des démangeaisons ou des cloques (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique).
- Si vous vous sentez fatigué(e), si vous vous sentez faible, si vous êtes facilement essoufflé(e) ou si vous avez l'air pâle (puisque vous êtes susceptible d'avoir un nombre de globules rouges inférieur à la normale).
- Si vous présentez des saignements des gencives, du nez ou de la bouche ou tout autre saignement qui ne s'arrête pas, si vos urines sont rouges ou rosées, si vous présentez des ecchymoses inattendues (puisque vous êtes susceptible d'avoir un nombre de plaquettes inférieur à la normale).
- Si vous présentez un essoufflement brutal, une douleur thoracique intense ou une toux avec crachats de sang (cela peut indiquer la présence d'un caillot de sang dans les vaisseaux sanguins de vos poumons)

Les effets indésirables possibles de CIAMBRA sont les suivants :

*Effets indésirables très fréquents (peuvent concerner plus de 1 personne sur 10)*

Faible nombre de globules blancs  
Faible taux d'hémoglobine (anémie)  
Faible nombre de plaquettes  
Diarrhée  
Vomissements  
Douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans la bouche  
Nausées  
Perte d'appétit  
Fatigue  
Éruption cutanée  
Perte de cheveux  
Constipation  
Perte de sensation  
Reins : bilan sanguin anormal

*Effets indésirables fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10)*

Réaction allergique : éruption cutanée / sensation de brûlure ou de picotements  
Infection, incluant sepsis  
Fièvre  
Déshydratation  
Insuffisance rénale  
Irritation de la peau et démangeaisons  
Douleurs thoraciques  
Faiblesse musculaire  
Conjonctivite (inflammation de l'œil)

Maux d'estomac  
Douleurs abdominales  
Modification du goût  
Foie : bilan sanguin anormal  
Larmolement  
Augmentation de la pigmentation de la peau

*Effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100)*

Insuffisance rénale aiguë  
Fréquence cardiaque élevée  
Une inflammation de la paroi de l'œsophage (gorge) a été rapportée avec CIAMBRA/radiothérapie.  
Colite (inflammation de la paroi du gros intestin, qui peut s'accompagner d'un saignement intestinal ou rectal)  
Pneumopathie interstitielle (lésions des alvéoles des poumons)  
Œdème (présence de liquide en excès dans les tissus corporels, entraînant un gonflement)  
Quelques patients ont présenté une crise cardiaque, une attaque ou une « mini-attaque » alors qu'ils prenaient CIAMBRA, habituellement en association avec un autre traitement anticancéreux.  
Pancytopenie (association d'un faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes)  
Une pneumopathie radique (lésions des alvéoles des poumons associées à la radiothérapie) est susceptible de survenir chez les patients également traités par radiothérapie avant, pendant ou après leur traitement par CIAMBRA.  
Des douleurs, une froideur et une décoloration des extrémités ont été rapportées.  
Caillots de sang dans les vaisseaux sanguins pulmonaires (embolie pulmonaire)

*Effets indésirables rares (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1000)*

Une réaction cutanée de rappel après radiothérapie (une éruption cutanée semblable à un grave coup de soleil), qui peut apparaître sur une zone de la peau qui a été auparavant exposée à la radiothérapie, peut survenir des jours voire des années après la radiothérapie.  
Affections bulleuses (maladies de la peau entraînant des cloques), notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrose épidermique toxique  
Anémie hémolytique immunologique (destruction des globules rouges induite par les anticorps)  
Hépatite (inflammation du foie)  
Choc anaphylactique (réaction allergique grave)

*Indéterminée (fréquence qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*

gonflement de la jambe avec douleur et rougeur  
augmentation de la production d'urine  
sensation de soif et augmentation de la consommation d'eau  
hypernatrémie - augmentation du taux de sodium dans le sang  
inflammation de la peau, principalement des membres inférieurs avec gonflement, douleur et rougeur

Vous êtes susceptible de présenter l'un de ces symptômes et/ou maladies. Vous devez en informer votre médecin dès que possible lorsque vous commencez à ressentir un de ces effets indésirables.

Si vous vous inquiétez au sujet d'un effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration mentionné dans l'annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous pouvez contribuer à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

## **5. Comment conserver CIAMBRA ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption figurant sur la boîte et l'étiquette après EXP. La date de péremption renvoie au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution pour perfusion de pémétrexed ont été démontrées pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 15°C et 25°C. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement pour préparer la solution pour perfusion. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si non utilisée immédiatement, les conditions et les durées de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C ou 15°C à 25°C.

Ce médicament est exclusivement à usage unique. Toute solution inutilisée doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien la manière dont il convient de se débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à la protection de l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Contenu de CIAMBRA**

- La substance active est le pémétrexed.

CIAMBRA 100 mg : Chaque flacon contient 100 milligrammes de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

CIAMBRA 500 mg : Chaque flacon contient 500 milligrammes de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Après reconstitution, la solution contient 25 mg/ml de pémétrexed. Une dilution ultérieure réalisée par un professionnel de santé est nécessaire avant administration.

- Les autres ingrédients sont le mannitol (E421), l'acide chlorhydrique (ajustement du pH) et l'hydroxyde de sodium (ajustement du pH) (voir rubrique 2 « CIAMBRA contient du sodium »).

### **Apparence de CIAMBRA et contenu de l'emballage extérieur**

CIAMBRA est une poudre pour solution à diluer pour perfusion contenue dans un flacon. Il s'agit d'une poudre lyophilisée blanche à blanchâtre.

Chaque boîte de CIAMBRA contient un flacon en verre avec bouchon en caoutchouc, capsule en aluminium et capuchon amovible, et il est emballé sous film plastique rétractable. Le flacon contient 100 mg ou 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Chaque boîte contient 1 flacon.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxembourg

### **Fabricant :**

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark  
06861 Dessau-Roßlau  
Allemagne

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**AT** A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0  
**BE** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545  
**BG** Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950  
**CY** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13  
**CZ** Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333  
**DE** Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070  
**DK** Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110  
**EE** OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001  
**ES** Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00  
**FI** Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760  
**FR** MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20  
**GR** MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13  
**HR** Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361  
**HU** Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301  
**IE** A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744  
**IS** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976  
**IT** A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801  
**LT** UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947  
**LU** Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545  
**LV** SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210  
**MT** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976  
**NO** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976  
**NL** Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545  
**PL** Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00  
**PT** A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500  
**RO** Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32  
**SE** Menarini International Operations Luxembourg S.A Tel : +352 264976  
**SK** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730  
**SI** Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o.Tel: +386 01 300 2160  
**UK** A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

**Cette notice a été mise à jour pour la dernière fois en .**

#### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments à l'adresse <http://www.ema.europa.eu>. Vous trouverez également des liens vers d'autres sites internet portant sur les maladies rares et leurs traitements.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

---

#### **Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé**

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination.

1. Utiliser des techniques aseptiques pendant la reconstitution et la dilution ultérieure du pémétréxed en vue de l'administration par perfusion intraveineuse.

2. Calculer la dose et le nombre de flacons de CIAMBRA nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétréxed afin de faciliter l'administration de la quantité figurant sur l'étiquette.

3. CIAMBRA 100 mg :

Reconstituer chaque flacon de 100 mg avec 4,2 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, afin d'obtenir une solution contenant 25 mg/ml de pémétréxed.

CIAMBRA 500 mg :

Reconstituer chaque flacon de 500 mg avec 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, afin d'obtenir une solution contenant 25 mg/ml de pémétréxed.

Agiter délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution ainsi obtenue est limpide et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre, sans conséquence néfaste sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**

4. Le volume approprié de solution de pémétréxed reconstituée doit ensuite être dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.

5. Les solutions de pémétréxed pour perfusion préparées selon les instructions ci-dessus sont compatibles avec les kits d'administration et les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle et en polyoléfine. Le pémétréxed est incompatible avec les diluants contenant du calcium, ce qui inclut les solutions injectables Ringer lactate et Ringer.

6. Avant leur administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de la présence éventuelle de particules et d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.

7. Les solutions de pémétréxed sont exclusivement à usage unique. Tout déchet ou médicament inutilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**Précautions de préparation et d'administration :** Comme avec tout autre agent anticancéreux potentiellement toxique, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation des solutions de pémétréxed pour perfusion. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Le pémétréxed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétréxed. Quelques cas d'extravasation de pémétréxed ont été signalés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations doivent être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non vésicants.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le pémétréxed, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Lors de la revue périodique réglementaire de l'utilisation du pémétréxed, un certain nombre de cas décrivant des troubles de la pigmentation ont été fréquemment rapportés. Les données relatives au médicament princeps ont identifié 141 cas de troubles de la pigmentation tels qu'une hyperpigmentation (n=48) et des troubles de la pigmentation non classifiés ailleurs (n=80) correspondant, dans la plupart des cas, à une pigmentation noirâtre ou augmentée. Une régression de l'effet à l'arrêt du médicament et une récurrence de l'effet lors de sa ré-administration ont été décrites dans un certain nombre de cas. Ceci est en outre corroboré par les données d'une étude clinique. En conséquence, le niveau de preuve est suffisant pour suggérer une relation de causalité entre l'utilisation du pémétréxed et une hyperpigmentation. La rubrique 4.8 du RCP est mise à jour en conséquence ainsi que la notice.

Un nombre de cas décrivant cellulite, pseudocellulite, dermatite et dermohypodermite ont été rapportés avec une fréquence indéterminée. Dans les données relatives au médicament princeps, 91 cas de cellulite, 42 cas de dermatite, 13 cas de dermohypodermite et 3 cas de pseudocellulite ont été identifiés. En conséquence, le niveau de preuve est suffisant pour suggérer une relation de causalité entre l'utilisation du pémétréxed et des atteintes infectieuses et non-infectieuses du derme, de l'hypoderme et/ou du tissu sous-cutané dont dermohypodermite bactérienne aiguë, cellulite, pseudocellulite et dermatite. La rubrique 4.8 du RCP est mise à jour en conséquence ainsi que la notice.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

### **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au pémétréxed, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le pémétréxed demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.