

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

CIAMBRA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire (vezi pct. 6.6), fiecare flacon conține pemetrexed 25 mg/ml.

Excipient (excipienți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu aproximativ 11 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată albă spre aproape albă.

pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 6,6 și 7,8.

Osmolaritatea soluției reconstituite este cuprinsă între 230-270 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign

CIAMBRA în asociere cu cisplatina este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

CIAMBRA în asociere cu cisplatina este indicat ca tratament de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar local altul decât cel cu celule mici avansat sau metastazat, având histologia diferită de a celui cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

CIAMBRA este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cancerul pulmonar local altul decât cel cu celule mici avansat sau metastazat, având histologia diferită de a celui cu celule predominant scuamoase la pacienții a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapie bazată pe platină (vezi pct. 5.1).

CIAMBRA este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienții cu cancer pulmonar local altul decât cel cu celule mici, avansat sau metastazat, având histologia diferită de a celui cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

CIAMBRA trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic calificat în utilizarea chimioterapiei anticancer.

Doze

CIAMBRA în asociere cu cisplatina

Doza recomandată de CIAMBRA este de 500 mg/m² de arie a suprafeței corporale (BSA), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m² BSA, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 de minute de la terminarea perfuziei cu pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pacienții vor primi tratament antiemetic corespunzător și hidratare adecvată înainte și/sau după administrarea cisplatinii (pentru recomandări specifice pentru administrarea dozelor, vezi, de asemenea, și Rezumatul caracteristicilor produsului).

CIAMBRA în monoterapie

La pacienții tratați pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, după chimioterapia anterioară, doza recomandată de CIAMBRA este de 500 mg/m² BSA, administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Premedicație

Pentru a reduce incidența și severitatea reacțiilor cutanate, se va administra un agent corticosteroid în preziua, în ziua administrării de pemetrexed și în cea ulterioară acesteia. Doza de corticosteroid va fi echivalentă cu 4 mg de dexametazonă administrată oral, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

De asemenea, pentru a reduce toxicitatea, pacienții tratați cu pemetrexed trebuie să primească și suplimente vitaminice (vezi pct. 4.4). Pacienții vor primi zilnic, pe cale orală, acid folic sau multivitamine conținând acid folic (de la 350 la 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed, vor primi cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea va continua pe toată durata terapiei și timp de 21 de zile de la ultima doză de pemetrexed. De asemenea, în săptămâna anterioară primei doze pemetrexed și ulterior, o dată la trei cicluri, pacienților li se va administra vitamina B₁₂ (1000 micrograme) prin injecție intramusculară. Următoarele injecții cu vitamina B₁₂ pot fi administrate în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

Înainte de fiecare doză, pacienții cărora li se administrează pemetrexed vor fi monitorizați prin efectuarea hemoleucogramei complete, incluzând numărul diferențiat de leucocite (WCC) și numărul de trombocite. Înaintea fiecărei ședințe de chimioterapie vor fi efectuate teste biochimice în vederea evaluării funcției hepatice și renale. Înainte de a începe un ciclu chimioterapeutic, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele condiții: numărul absolut de neutrofile (ANC) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele ≥ 100.000 celule/mm³.

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

Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat aminotransferaza (AST sau SGOT) și alanin aminotransferaza (ALT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Valori ale fosfatazei alcaline, AST și ALT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptate în cazul în care există o tumoare la nivel hepatic.

Ajustări ale dozei

La începutul următorului ciclu, doza va fi ajustată în funcție de nivelul inferior al parametrilor hematologici sau de toxicitatea non-hematologică maximă din ciclul anterior. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcție de recuperare, pacienții vor fi tratați folosind ghidul din tabelele 1, 2 și 3, aplicabil pentru CIAMBRA utilizat ca monoterapie sau în asociere cu cisplatina.

Tabel 1 – Tabel privind ajustarea dozei de CIAMBRA (ca monoterapie sau în asociere) și de cisplatină – toxicitate hematologică	
Limita minimă ANC < 500 /mm ³ și numărul minim de trombocite ≥ 50.000 /mm ³	75% din doza anterioară (atât de CIAMBRA cât și de cisplatină)
Numărul minim de trombocite < 50.000 /mm ³ , indiferent de limita minimă ANC	75% din doza anterioară (atât de CIAMBRA cât și de cisplatină)

Numărul minim de trombocite <math>< 50.000/mm^3</math> cu sângerare ^a , indiferent de limita minimă ANC	50% din doza anterioară (atât de CIAMBRA cât și de cisplatină)
--	--

^a Criteriul se conformează definiției standard a sângerării de grad ≥ 2 dată de Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național al Cancerului (CTC v2.0; NCI 1998)

În cazul în care pacienții dezvoltă toxicitate non-hematologică \geq grad 3 (excluzând neurotoxicitatea), administrarea de CIAMBRA trebuie întreruptă până se atinge o valoare mai mică sau egală valorii anterioare terapiei. Tratamentul va fi reluat conform ghidului din Tabelul 2.

Tabel 2 – Tabel privind ajustarea dozei de CIAMBRA (ca monoterapie sau în asociere) și de cisplatină – toxicitate non-hematologică^{a,b}		
	Doza de CIAMBRA (mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
Orice toxicitate de grad 3 sau 4, cu excepția mucozitei	75% din doza anterioară	75% din doza anterioară
Orice diaree care necesită spitalizare (indiferent de grad) sau diaree de grad 3 sau 4.	75% din doza anterioară	75% din doza anterioară
Mucozită de grad 3 sau 4	50% din doza anterioară	100% din doza anterioară

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

^b Excluzând neurotoxicitatea

În cazul neurotoxicității, ajustarea recomandată a dozei de CIAMBRA și de cisplatină este prezentată în Tabelul 3. Dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4, pacienții vor întrerupe terapia.

Tabel 3 - Tabel privind ajustarea dozei de CIAMBRA (ca monoterapie sau în asociere) și de cisplatină – neurotoxicitate		
Grad CTC^a	Doza de CIAMBRA (mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
0 – 1	100% din doza anterioară	100% din doza anterioară
2	100% din doza anterioară	50% din doza anterioară

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

Tratamentul cu CIAMBRA trebuie întrerupt în cazul în care pacientul dezvoltă toxicitate hematologică sau non-hematologică de grad 3 sau 4, după două reduceri ale dozei sau imediat în cazul în care se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

Vârstnici

Studiile clinice, nu au indicat faptul că pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste prezintă risc crescut de reacții adverse comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani. Nu sunt necesare alte ajustări ale dozei față de cele recomandate pentru toți pacienții.

Copii și adolescenți

Utilizarea CIAMBRA nu este relevantă la copii și adolescenți cu mezoteliom pleural malign și cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

Pacienți cu insuficiență renală (formula standard Cockcroft și Gault sau rata filtrării glomerulare măsurate prin metoda eliminării plasmaticice Tc99m-DPTA)

Pemetrexed este excretat nemodificat în principal prin urină. În studiile clinice, pacienții cu un clearance al creatininei de ≥ 45 ml/min nu au necesitat alte ajustări ale dozei față de cele recomandate celorlalți pacienți. Întrucât nu dispunem de date suficiente privind utilizarea pemetrexed la pacienții cu

un clearance al creatininei sub 45 ml/min, administrarea pemetrexed nu este recomandată în aceste cazuri (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu au fost identificate relații între AST (SGOT), ALT (SGPT) sau bilirubina totală și pemetrexed din punct de vedere farmacocinetic. Totuși, pacienții cu insuficiență hepatică cu bilirubina > 1,5 ori față de limita superioară normală și/sau aminotransferaza > 3,0 ori față de limita superioară normală (fără metastază hepatică) sau > 5,0 ori față de limita superioară normală (metastaze hepatice prezente) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare

Pentru precauții privind manipularea și administrarea CIAMBRA, vezi pct. 6.6.

CIAMBRA trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea CIAMBRA înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Alăptare (vezi pct. 4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate suprima funcția măduvei osoase cu manifestări precum neutropenie, trombocitopenie și anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei, mielodepresia este toxicitatea limitantă a dozei. Pe durata tratamentului, pacienții vor fi monitorizați pentru mielodepresie și nu li se va administra pemetrexed până când numărul absolut de neutrofile (ANC) nu revine la ≥ 1500 celule/mm³, iar numărul trombocitelor la ≥ 100.000 celule/mm³. Doza următoarelor cicluri va fi ajustată în funcție de valoarea minimă a ANC, de numărul trombocitelor și de toxicitatea non-hematologică maximă remarcate în ciclul anterior (vezi pct. 4.2).

Toxicitate mai mică și reducerea toxicității hematologice și non-hematologice de grad 3/4, cum sunt neutropenia, neutropenia febrilă și infecția cu neutropenie de grad 3/4 au fost raportate după administrarea premedicației cu acid folic și vitamina B₁₂. În consecință, pacienții tratați cu pemetrexed vor fi instruiți să ia acid folic și vitamina B₁₂ ca măsură profilactică de reducere a toxicității induse de tratament (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate au fost raportate la pacienții care nu au primit premedicație cu corticosteroizi. Premedicația cu dexametazonă (sau echivalent) poate reduce incidența și severitatea reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

A fost studiat un număr insuficient de pacienți cu un clearance al creatininei sub 45 ml/min. În consecință, nu se recomandă utilizarea pemetrexed la pacienții cu clearance-ul creatininei < 45 ml/min (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance creatinină de la 45 până la 79 ml/min) vor evita să ia antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), precum ibuprofen și acid acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) cu 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și două zile după aceea (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, eligibili pentru terapia cu pemetrexed, administrarea agenților AINS cu timp de înjumătățire plasmatică îndelungat va fi întreruptă cu cel puțin 5 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și cel puțin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

Reacții renale severe, inclusiv insuficiență renală acută, au fost raportate la administrarea de pemetrexed ca monoterapie sau în asociere cu alți agenți chimioterapeutici. Mulți dintre pacienții care le-au dezvoltat prezentau factori de risc subiacenți pentru dezvoltarea unor reacții renale incluzând deshidratare sau hipertensiune ori diabet preexistente. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor sugestive pentru diabetul insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

Efectul pemetrexed asupra compartimentelor de lichide, precum revărsatul pleural sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienți cu tumoră solidă și colecții lichidiene a demonstrat că nu există diferențe între concentrațiile plasmatiche normalizate cu doza sau clearance-ul pemetrexed comparativ cu pacienții care nu prezintă colecții fluidice. Astfel, drenarea colecției celui de al treilea compartiment fluidic trebuie luată în considerare, dar aceasta poate să nu fie necesară.

Au fost constatate cazuri de deshidratare severă datorate toxicității gastrointestinale a pemetrexed administrat în asociere cu cisplatina. În consecință, pacienții vor primi tratament antiemetic adecvat și hidratare corespunzătoare înainte de administrarea tratamentului și/sau după acesta.

Pe durata studiilor clinice, reacții adverse cardiovasculare grave, inclusiv infarct miocardic și evenimente cerebrovasculare au fost raportate mai puțin frecvent, de obicei, acestea survenind dacă pemetrexed a fost administrat în asociere cu alți agenți citotoxici. Cei mai mulți dintre pacienții la care au fost observate prezentau factori de risc preexistenți (vezi pct. 4.8).

Imunodepresia este frecventă la pacienții cu cancer. În consecință, utilizarea concomitentă a vaccinurilor cu virusuri vii atenuate nu este recomandată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pemetrexed poate avea efecte genetice nocive. Bărbații maturi sexual sunt sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Se recomandă măsuri contraceptive sau abținerea. Având în vedere posibilitatea ca tratamentul cu pemetrexed să conducă la infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea spermei înainte de a începe tratamentul.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu pemetrexed (vezi pct. 4.6).

Au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere la pacienții ce au efectuat radioterapie înainte, în timpul sau ulterior tratamentului cu pemetrexed. Acestor pacienți li se va acorda atenție deosebită, iar alți agenți radiosensibilizanți vor fi administrați cu prudență.

Cazuri de reparație a efectelor iradiației au fost raportate la pacienții care au efectuat radioterapie cu săptămâni sau ani în urmă.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe flacon, adică, practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat, pe cale renală, prin secreție tubulară și, într-o măsură mai mică prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotoxice (de ex., aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși de platină, ciclosporină) ar putea conduce la întârzierea eliminării pemetrexed. Aceste asocieri vor fi utilizate cu prudență. Dacă este cazul, clearance-ul creatininei va fi atent monitorizat.

Administrarea concomitentă a altor substanțe excretate tubular (de ex., probenecid, penicilină) ar putea conduce la întârzierea eliminării pemetrexed. Asocierea acestor medicamente cu pemetrexed va fi făcută cu prudență. Dacă este cazul, clearance-ul creatininei va fi atent monitorizat.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS, precum ibuprofen > 1600 mg/zi) și acidul acetilsalicilic în doze mari ($\geq 1,3$ g zi) pot să scadă eliminarea pemetrexed și, în consecință pot crește incidența reacțiilor adverse ale pemetrexed. În consecință, administrarea dozelor mari de AINS sau de acid acetilsalicilic, în asociere cu pemetrexed la pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ≥ 80 ml/min) se va face cu prudență.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată (clearance-ul creatininei de la 45 la 79 ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de ex., ibuprofen) sau acid acetilsalicilic în doze mari va fi evitată cu 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

În absența datelor privind o posibilă interacțiune cu agenți AINS având timp de înjumătățire îndelungat cum este piroxicam sau rofecoxib, administrarea concomitentă cu pemetrexed la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată trebuie întreruptă cu cel puțin 5 zile înainte de ziua administrării pemetrexed, în ziua în cauză și cel puțin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4). În cazul în care este necesară administrarea concomitentă de AINS, pacienții vor fi atent monitorizați pentru a detecta toxicitatea, în mod special mielodepresia și toxicitatea gastrointestinală.

Pemetrexed prezintă o metabolizare hepatică limitată. Rezultatele studiilor *in vitro* pe microzomi hepatici umani au indicat faptul că nu se anticipează ca pemetrexed să determine inhibarea clinic semnificativă a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni specifice tuturor citotoxicelor

La pacienții cu cancer, din cauza riscului trombotic mărit, tratamentul anticoagulant este frecvent utilizat. Variabilitatea intra-individuală mare a statusului coagulării în timpul bolii și posibilitatea de interacțiune între anticoagulantele orale și chimioterapia anticancer impune intensificarea frecvenței de monitorizare a INR (Raportul Internațional Normalizat), în cazul în care se decide tratarea pacientului cu anticoagulate orale.

Utilizare concomitentă contraindicată: vaccin împotriva febrei galbene – risc de afecțiune generalizată letală cauzată de vaccin (vezi pct. 4.3).

Utilizare concomitentă nerecomandată: vaccinuri cu virusuri vii atenuate (exceptând febra galbenă a cărui utilizare concomitentă este contraindicată): risc de afecțiune sistemică, posibil letală. Riscul este mărit la pacienții care sunt deja imunodeprimați de afecțiunea subiacentă. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă există (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu pemetrexed. Pemetrexed poate avea efecte genetice nocive. Bărbații maturi sexual sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Se recomandă măsuri contraceptive sau abținerea.

Sarcina

Nu dispunem de date privind utilizarea pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, la fel ca alți metaboliți, pemetrexed determină malformații congenitale grave în cazul în care este administrat în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale au evidențiat efect toxic asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și numai după o atentă analiză a beneficiului pentru mamă și a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

Alăptare

Nu se cunoaște dacă pemetrexed este excretat în laptele uman, iar reacțiile adverse asupra sugarilor nu pot fi excluse. Pe durata tratamentului cu pemetrexed alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitate

Având în vedere posibilitatea ca tratamentul cu pemetrexed să conducă la infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea spermei înainte de a începe tratamentul.

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, s-a raportat că pemetrexed poate genera fatigabilitate. În consecință, pacienții vor fi atenționați să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje, dacă apare această reacție.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în legătură cu pemetrexed, administrat atât în monoterapie, cât și în asociere, sunt supresia măduvei osoase manifestată prin anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie și toxicitatea gastrointestinală manifestată prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație, faringită, mucozită și stomatită. Alte reacții adverse includ toxicitatea renală, creșterea valorilor aminotransferazei, deshidratarea, erupția cutanată, infecția/sepsisul și neuropatia. Reacțiile adverse rare includ sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

Prezentare tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și gravitatea reacțiilor adverse raportate la > 5% din 168 de pacienți cu mezoteliom, randomizați să primească cisplatină și pemetrexed și 163 de pacienți cu mezoteliom, randomizați pentru a primi cisplatină în monoterapie. În ambele brațe de tratament, acestor pacienți netratați anterior chimioterapeutic li s-a administrat suplimentare completă cu acid folic și vitamina B₁₂.

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10,000$) și necunoscute (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția*	Pemetrexed/cisplatină		Cisplatină	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Nr. scăzut de neutrofile/granulocite	56,0	23,2	13,5	3,1
		Nr. scăzut de leucocite	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobină scăzută	26,2	4,2	10,4	0,0
		Nr. scăzut de trombocite	23,2	5,4	8,6	0,0

Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Deshidratare	6,5	4,2	0,6	0,6
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie senzorială	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecvente	Tulburare a gustului	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită	5,4	0,0	0,6	0,0
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vărsături	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatită/ Faringită	23,2	3,0	6,1	0,0
		Greață	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Constipație	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecvente	Dispepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupecie cutanată	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Creștere a creatininei	10,7	0,6	9,8	1,2
		Clearance al creatininei scăzut**	16,1	0,6	17,8	1,8
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	47,6	10,1	42,3	9,2

* Pentru fiecare grad de toxicitate, exceptând termenul „clearance al creatininei scăzut”, vezi versiunea 2 CTC a Institutului Național al Cancerului

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

*** Conform Institutului Național al Cancerului (v2.0; NCI 1998), tulburare a gustului și alopecia trebuie raportate ca fiind numai de grad 1 sau 2.

Pentru acest tabel s-a folosit un prag de 5% pentru includerea tuturor reacțiilor considerate de către raportor ca având o posibilă relație cu pemetrexed și cisplatina.

Toxicitatea CTC relevantă clinic și raportată la $\geq 1\%$ și $\leq 5\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și pemetrexed include: insuficiență renală, infecție, pirexie, neutropenie febrilă, AST, ALT și GGT mărite, urticarie și dureri toracice.

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC care a fost raportată la $< 1\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și pemetrexed, include aritmie și neuropatie motorie.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și gravitatea reacțiilor adverse raportate la $> 5\%$ din 265 de pacienți distribuiți în mod aleator să primească monoterapie cu pemetrexed suplimentată cu acid folic și vitamina B₁₂ și 276 de pacienți distribuiți în mod aleator să primească monoterapie cu docetaxel. Toți pacienții au fost diagnosticați cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat local sau metastazat și anterior au primit chimioterapie.

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Nr. scăzut de neutrofile / granulocite	10,9	5,3	45,3	40,2
		Nr. scăzut de leucocite	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobină scăzută	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecvente	Nr. scăzut de trombocite	8,3	1,9	1,1	0,4
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vărsături	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatită/Faringită	14,7	1,1	17,4	1,1
		Greață	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frecvente	Constipație	5,7	0,0	4,0	0,0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Creștere a SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupecie cutanată /descuamare	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecvente	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frecvente	Febră	8,3	0,0	7,6	0,0

* Vezi versiunea 2 CTC a Institutului Național al Cancerului

** Conform Institutului Național al Cancerului (v2.0; NCI 1998), tulburare a gustului și alopecia trebuie raportate ca fiind numai de grad 1 sau 2.

Pentru tabelul de mai sus s-a folosit un prag de 5% pentru includerea tuturor reacțiilor considerate de către raportor ca având o posibilă relație cu pemetrexed și cisplatina.

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC, raportată la $\geq 1\%$ și $\leq 5\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească pemetrexed, include: infecție fără neutropenie, neutropenie febrilă, reacții alergice/hipersensibilitate, creatinină mărită, neuropatie motorie, neuropatie senzorială, eritem polimorf și dureri abdominale.

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC și raportată la $< 1\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească pemetrexed, include aritmii supraventriculare.

Toxicitatea relevantă clinic de grad 3 și grad 4 exprimată prin modificări ale probelor de laborator a fost similară rezultatelor integrate a trei studii de fază II privind monoterapia cu pemetrexed (n = 164) și celor din studiul de fază III privind monoterapia cu pemetrexed descris mai sus, cu excepția neutropeniei (12,8% față de 5,3%) și a creșterii alaninaminotransferazei (15,2% față de 1,9%). Aceste diferențe par a se datora deosebiriilor dintre pacienți, întrucât faza 2 include atât pacienți netratați anterior chimioterapeutic, cât și pacienți cu cancer mamar tratați intensiv anterior, cu metastaze hepatice preexistente și/sau teste funcționale hepatice anormale inițial.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și gravitatea reacțiilor adverse considerate ca având o posibilă legătură cu medicamentul studiat și care au fost raportate la >5% din cei 839 de pacienți cu NSCLC distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și pemetrexed și 830 de pacienți cu NSCLC distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și gemcitabină. Tuturor pacienților li s-a administrat medicația de studiu ca tratament inițial pentru NSCLC local avansat sau metastazat și tratamentul pacienților din ambele grupe de tratament a fost suplimentat cu acid folic și vitamina B₁₂.

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția**	Pemetrexed/ cisplatină (N = 839)		Gemcitabină/ cisplatină (N = 830)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Hemoglobină scăzută	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Nr. scăzut de neutrofile/ granulocite	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Nr. scăzut de leucocite	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Nr. scăzut de trombocite	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie senzorială	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Tulburare a gustului	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vărsături	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Constipație	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatită/ Faringită	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diaree fără colostomie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Frecvente	Dispepsie/ pirozis	5,2	0,1	5,9	0,0
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Frecvente	Erupecie cutanată/descuamare	6,6	0,1	8,0	0,5
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Creștere a creatininei	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	42,7	6,7	44,9	4,9

* valori p <0,05 comparând pemetrexed/cisplatină cu gemcitabină/cisplatină, folosind testul Fisher Exact.

** Pentru fiecare grad de toxicitate, vezi versiunea 2 CTC a Institutului Național al Cancerului

*** Conform Institutului Național al Cancerului (v2.0; NCI 1998), tulburare a gustului și alopecia trebuie raportate ca fiind numai de grad 1 sau 2.

Pentru acest tabel, s-a folosit un prag de 5% pentru includerea tuturor reacțiilor considerate de către raportor ca având o posibilă relație cu pemetrexed și cisplatina.

Toxicitatea relevantă clinic raportată la $\geq 1\%$ și la $\leq 5\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească cisplatina și pemetrexed include: creșterea valorilor AST, creșterea valorilor ALT, infecții, neutropenie febrilă, insuficiență renală, pirexie, deshidratare, conjunctivită și scăderea clearance-ului creatininei. Toxicitatea relevantă clinic raportată la $< 1\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească cisplatina și pemetrexed include: creșterea GGT, dureri toracice, aritmie și neuropatie motorie. La pacienții care au primit pemetrexed plus cisplatina, toxicitatea relevantă clinic în funcție de sex a fost similară celei a populației totale.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și gravitatea reacțiilor adverse considerate ca având o relație posibilă cu medicația studiată și care au fost raportate la $> 5\%$ dintre 800 de pacienți distribuiți în mod aleator să primească monoterapie cu pemetrexed și 402 pacienți distribuiți în mod aleator să primească placebo în studii privind monoterapia de întreținere cu pemetrexed (JMEN: N = 663) și continuarea întreținerii cu pemetrexed (PARAMOUNT: N = 539). Toți pacienții au fost diagnosticați cu NSCLC, stadiul III sau IV și au primit anterior chimioterapie pe bază de platină. În ambele brațe de studiu, tratamentul pacienților a fost suplimentat cu acid folic și vitamina B₁₂.

Aparate, sisteme și organe	Frecvența*	Reacția *	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 - 4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Hemoglobină scăzută	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frecvente	Nr. scăzut de leucocite	5,8	1,9	0,7	0,2
		Nr. scăzut de neutrofile	8,4	4,4	0,2	0,0
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie senzorială	7,4	0,6	5,0	0,2
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frecvente	Vărsături	8,4	0,3	1,5	0,0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Mucozită/stomatită	6,8	0,8	1,7	0,0
		Creșterea ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Creșterea AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
		Erupție cutanată/descumare	8,1	0,1	3,7	0,0
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Fatigabilitate	24,1	5,3	10,9	0,7
		Durere	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edem	5,6	0,0	1,5	0,0
		Tulburări renale***	7,6	0,9	1,7	0,0

Abrevieri: ALT = alaninaminotransferază; AST = aspartat aminotransferază; CTCAE = Criterii comune de Terminologie pentru Reacții Adverse; NCI = Institutul Național al Cancerului; SGOT = transaminaza glutamil oxaloacetică serică; SGPT = transaminaza glutamil piruvică serică.

* Definiția frecvenței: foarte frecvente $\geq 10\%$; frecvente $> 5\%$ și $< 10\%$. Pentru tabel, s-a utilizat un prag de 5% pentru toate reacțiile considerate de raportor ca având o posibilă relație cu pemetrexed.

** Pentru fiecare grad de toxicitate, vezi criteriile CTCAE ale INC (Versiunea 3.0; NCI 2003).

Procentele de raportare indicate sunt în conformitate cu CTCAE versiunea 3.0.

***Tabelul cu reacții adverse integrate combină rezultatele studiilor JMEN privind întreținerea cu pemetrexed (N = 663) și PARAMOUNT privind continuarea întreținerii cu pemetrexed (N = 539).

**** Termenul combinat include creatinina serică/sanguină mărită, rata de filtrare glomerulară scăzută, insuficiență renală și renal/genito-urinară-altele.

Toxicitatea CTC clinic relevantă, de orice grad, raportată la $\geq 1\%$ și la $\leq 5\%$ dintre pacienții selectați aleator să primească pemetrexed include: neutropenie febrilă, infecții, scăderea trombocitelor, diaree, constipație, alopecie, prurit/urticarie, febră (în absența neutropeniei), afecțiuni ale suprafeței oculare (inclusiv conjunctivită), lacrimație crescută, amețeli și neuropatie motorie.

Toxicitatea CTC clinic relevantă, raportată la $< 1\%$ dintre pacienții selectați aleator să primească pemetrexed include: reacții alergice/hipersensibilitate, eritem multiform, aritmie supraventriculară și embolie pulmonară.

Siguranța a fost evaluată la pacienții randomizați să primească pemetrexed (N = 800). Incidența reacțiilor adverse a fost evaluată la pacienții care au primit ≤ 6 cicluri de întreținere cu pemetrexed (N = 519) și a fost comparată cu a pacienților care au primit > 6 cicluri de pemetrexed (N = 281). Creșterea reacțiilor adverse (toate gradele) a fost observată la expuneri îndelungate. Creșterea semnificativă a incidenței neutropeniei de grad 3/4, posibil asociată studiului, a fost observată la expunere îndelungată la pemetrexed (≤ 6 cicluri: 3,3%, > 6 cicluri: 6,4%; $p = 0,046$). Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între reacțiile adverse de grad 3/4/5 la expuneri mai îndelungate.

Pe durata studiilor clinice cu pemetrexed, reacții cardiovasculare și cerebrovasculare grave, incluzând infarct miocardic, angină pectorală, accident cerebrovascular și accident ischemic tranzitor, au fost raportate mai puțin frecvent, acestea survenind de obicei când pemetrexed a fost administrat în asociere cu un alt agent citotoxic. Mulți dintre pacienții la care au fost observate aceste reacții prezentau factori de risc cardiovascular preexistent.

Pe durata studiilor cu pemetrexed, au fost raportate cazuri rare de hepatită, potențial gravă.

Pe durata studiilor cu pemetrexed, pancitopenia a fost raportată mai puțin frecvent.

Pe durata studiilor clinice, cazuri de colită (inclusiv sângerare intestinală și rectală, uneori letală, perforație intestinală, necroză intestinală și tiflită) au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu pemetrexed.

Pe durata studiilor clinice, cazuri de pneumonită interstițială cu insuficiență respiratorie, uneori letală, au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu pemetrexed.

Cazuri mai puțin frecvente de edem au fost raportate la pacienții tratați cu pemetrexed.

Esofagita/esofagita de iradiere a fost raportată mai puțin frecvent în timpul studiilor clinice cu pemetrexed.

Cazuri de sepsis, uneori letal, au fost frecvent raportate în timpul studiilor clinice cu pemetrexed.

În perioada de supraveghere după introducerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții adverse survenite la pacienții tratați cu pemetrexed:

Hiperpigmentarea a fost raportată frecvent.

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

Cazuri mai puțin frecvente de pneumonită de iradiere au fost raportate la pacienții tratați prin iradiere anterior, pe durata sau ulterior tratamentului cu pemetrexed (vezi pct. 4.4).

Cazuri rare de reapariție a leziunilor de iradiere au fost raportate la pacienții care au efectuat anterior radioterapie (vezi pct. 4.4).

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

Au fost raportate cazuri rare de maladii buloase, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. În unele cazuri au fost letale.

Anemia hemolitică autoimună a fost rar raportată la pacienții tratați cu pemetrexed.

Au fost raportate cazuri rare de șoc anafilactic.

Edem eritematos, în special de membre inferioare, a fost raportat cu o frecvență necunoscută. Afecțiuni infecțioase sau ne-infecțioase ale dermului, hipodermului și/sau țesutului subcutanat au fost raportate cu frecvență necunoscută (ex.: hipodermită acută bacteriană, pseudocelulită, dermatită).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj raportate includ neutropenie, anemia, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzorială și erupție cutanată. Complicațiile anticipate ale supradozajului includ supresia măduvei osoase manifestată prin neutropenie, trombocitopenie și anemie. Suplimentar, pot fi observate infecții cu sau fără febră, diaree și/sau mucozită. În cazul suspiciunii de supradozaj, pacienții vor fi monitorizați prin hemoleucogramă și, dacă este necesar, li se va administra tratament de susținere. În managementul supradozajului cu pemetrexed, se va lua în considerare administrarea folinatului de calciu/a acidului folinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

CIAMBRA (pemetrexed) este un antifolat anticanceros multi-țintă, care acționează prin întreruperea proceselor metabolice folat-dependente, esențiale pentru replicarea celulară.

Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed se comportă ca un antifolat multi-țintă prin inhibarea timidilat sintetazei (TS), dihidrofolat reductazei (DHFR) și glicinamid ribonucleotid formiltransferazei (GARFT), care sunt enzime-cheie folat-dependente pentru biosinteza *de novo* a nucleotidelor timidinice și purinice. Pemetrexed este transportat în celule atât de purtătorul de folat redus, cât și de sistemele de transport

membranare ale proteinelor care leagă foliații. Odată ajuns în celule, pemetrexed este convertit rapid și eficient în forme poliglutamate de către enzima folil-poliglutamat-sintetază. Formele poliglutamate sunt reținute în celule și sunt inhibitori chiar mai potenți ai TS și ai GARFT. Poliglutamarea este un proces dependent de timp și de concentrație, care se desfășoară în celulele tumorale și, într-o mai mică măsură, în țesuturile normale. Metaboliții poliglutamați au un timp crescut de înjumătățire intracelulară, ceea ce are ca rezultat acțiunea prelungită a medicamentului în celulele maligne.

Eficacitatea clinică

Mezoteliom

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu-orb, de fază III, cu pemetrexed plus cisplatină versus cisplatină, efectuat la pacienți cu mezoteliom pleural malign, netratați anterior chimioterapeutic, a arătat că pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au avut un avantaj semnificativ clinic în durata mediană de supraviețuire de 2,8 luni, față de pacienții care au primit monoterapie cu cisplatină.

Pe durata studiului, tratamentul pacienților a fost suplimentat cu doze mici de acid folic și vitamina B₁₂ pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a studiului a fost efectuată pe o populație reprezentată de toți pacienții repartizați în mod aleator într-unul dintre brațele de tratament cărora li s-a administrat medicamentul de studiu (randomizați și tratați). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienții care au primit suplimentare cu acid folic și vitamina B₁₂ pe întreaga durată a tratamentului de studiu (suplimentare completă). Rezultatele analizelor eficacității sunt rezumate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea pemetrexed plus cisplatină vs. cisplatină în mezoteliomul pleural malign

Parametru de eficiență	Pacienți randomizați și tratați		Pacienți cu suplimentare completă	
	pemetrexed/ cisplatină (N = 226)	cisplatină (N = 222)	pemetrexed/ cisplatină (N = 168)	cisplatină (N = 163)
Supraviețuirea generală mediană (luni) (CI 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)
Valoare p Log Rank*	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (95% CI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Valoare p Log Rank*	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (95% CI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Valoare p Log Rank *	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns** (95% CI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Valoarea p testul exact Fisher*	< 0,001		< 0,001	

Abreviere: CI = interval de încredere

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

** În brațul pemetrexed/cisplatină, randomizați și tratați (N = 225) și suplimentați complet (N = 167)

Ameliorarea statistic semnificativă a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee), asociate mezoteliomului pleural malign în brațul pemetrexed/cisplatină (212 pacienți) față de brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți) a fost demonstrată folosind scala Simptomelor Cancerului Pulmonar. De asemenea, au fost observate diferențe semnificative clinic între testele funcționale respiratorii. Diferențierea dintre brațele de tratament a fost finalizată de ameliorarea funcției pulmonare în brațul pemetrexed/cisplatină și deteriorarea în timp a funcției pulmonare în brațul de control.

Există date limitate privind pacienții cu mezoteliom pleural malign tratați cu pemetrexed în monoterapie. Monoterapia cu pemetrexed în doză de 500 mg/m² a fost studiată pe 64 de pacienți cu

mezoteliom pleural malign, netratați anterior chimioterapeutic. Rata generală de răspuns a fost de 14,1%.

NSCLC, tratament de linia a doua:

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază III, efectuat cu pemetrexed versus docetaxel, la pacienți cu NSCLC, local avansat sau metastazat, după chimioterapie anterioară, a evidențiat timpi de supraviețuire de 8,3 luni la pacienții tratați cu pemetrexed (populație în intenție de tratament n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (ITT n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra efectului tratamentului în supraviețuirea generală a fost în favoarea pemetrexed față de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n = 399, 9,3 față de 8,0 luni, HR ajustată = 0,78; CI 95%=0,61-1,00, p = 0,047) și în favoarea docetaxel pentru histologia carcinomului cu celule scuamoase (n = 172, 6,2 față de 7,4 luni, HR ajustată = 1,56; CI 95% = 1,08-2,26, p = 0,018). În cadrul subgrupurilor histologice, nu au fost observate alte diferențe clinic relevante pentru profilul de siguranță al pemetrexed.

Date clinice limitate, dintr-un studiu distinct, controlat, randomizat, de fază III sugerează că pentru pemetrexed, datele de eficacitate (supraviețuire generală, supraviețuire în absența progresiei) sunt similare la pacienții tratați anterior cu docetaxel (n = 41) și la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior docetaxel (n = 540).

Eficacitatea pemetrexed vs docetaxel la populația cu NSCLC în intenție de tratament

	Pemetrexed	Docetaxel
Timp de supraviețuire (luni)	(n=283)	(n=288)
□ Median (m)	8,3	7,9
□ CI 95 % pentru median	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
□ HR		0,99
□ CI 95% pentru HR		(0,82-1,20)
□ Valoare p de non-inferioritate (HR)		0,226
Supraviețuire fără progresie (luni)	(n=283)	(n=288)
□ Median		2,9
□ HR (95% CI)		2,90
Timp până la eșecul tratamentului (TET – luni)	(n=283)	(n=288)
□ Median	2,3	2,1
□ HR (95 % CI)		0,84 (0,71-0,997)
Răspuns (n: calificat pentru răspuns)	(n=264)	(n=274)
□ Rata de răspuns (%) (CI 95%)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
□ Boală stabilă (%)	45,8	46,4

Abrevieri: CI=interval de încredere; HR=rata hazardului; ITT=în intenție de tratament; n = dimensiunea populației totale.

NSCLC, tratament de primă linie:

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază III, cu pemetrexed plus cisplatină versus gemcitabină plus cisplatină, efectuat la pacienți netratați anterior chimioterapeutic având cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), local avansat sau metastazat (stadiul III sau IV), a evidențiat că pemetrexed plus cisplatină (populație în intenție de tratament [ITT] n = 862) a îndeplinit criteriul principal și a prezentat o eficiență similară clinic cu a gemcitabinei plus cisplatină (ITT n = 863) în supraviețuirea generală (rata hazardului ajustată 0,94; CI 95% = 0,84-1,05). Toți pacienții incluși în studiu au avut un status al performanței ECOG 0 sau 1.

Analiza primară a eficacității s-a bazat pe populația ITT. De asemenea, analizele sensibilității principalelor criterii de evaluare a eficacității au fost evaluate la populația calificată pentru protocolul studiului (PQ). Analizele eficacității folosind populația PQ sunt compatibile cu analizele populației ITT și susțin non-inferioritatea AC față de GA.

Supraviețuirea fără progresie (PFS) și rata de răspuns generală au fost similare în ambele brațe de tratament: valoarea mediană a PFS a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină plus cisplatină (rata hazardului ajustată 1,04; CI 95% = 0,94-1,15), iar rata

generală de răspuns a fost de 30,6% (CI 95%=27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (CI 95% = 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele privind PFS au fost confirmate parțial de o evaluare independentă (pentru evaluare, au fost selecționați aleator 400/1725 pacienți). Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a demonstrat diferențe relevante clinic în supraviețuire în raport de histologie, vezi tabelul de mai jos.

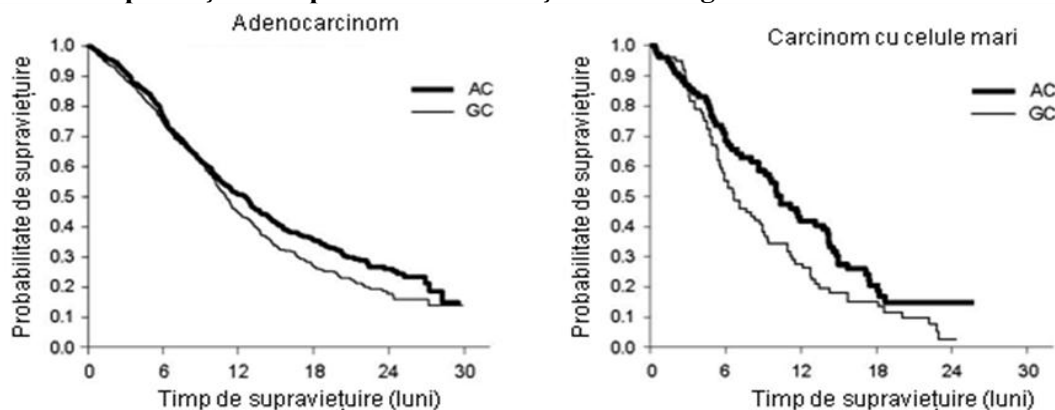
Eficacitatea pemetrexed + cisplatină vs. gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – populație ITT și subgrupe histologice

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

Abrevieri: CI = interval de încredere; ITT = în intenție de tratament; N = dimensiunea populației totale.

^aNon-inferioritate statistic semnificativă, cu întregul interval de încredere pentru HR mult sub limita de non-inferioritate de 1,17645 (p < 0,001).

Curba de supraviețuire Kaplan Meier în funcție de histologie



Nu au fost observate diferențe clinic relevante privind profilul de siguranță al pemetrexed plus cisplatină în cadrul subgrupelor histologice.

Pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au necesitat mai puține transfuzii (16,4% față de 28,9%, p<0,001), transfuzii de masă eritocitară (16,1% față de 27,3%, p < 0,001) și transfuzii de masă trombocitară (1,8% față de 4,5%, p = 0,002). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoetină/darbopoetină (10,4% față de 18,1%, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, p = 0,004) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 7,0%, p = 0,021).

NSCLC, tratament de întreținere:

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de fază III, (JMEN), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (BSC) (n = 441) cu eficacitatea și siguranța placebo plus BSC (n = 222), la pacienții cu

cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), local avansat (stadiu IIIB) sau metastazat (stadiu IV), a căror afecțiune nu a evoluat după 4 cicluri de tratament de primă linie conținând cisplatină sau carboplatină în asociere cu gemcitabină, paclitaxel sau docetaxel. Tratamentul de primă linie în dublet conținând pemetrexed nu a fost inclus. Toți pacienții incluși în studiu au avut un status de performanță ECOG 0 sau 1. Pacienților li s-a administrat tratament de întreținere până la progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost evaluate din momentul randomizării până la finalizarea tratamentului de primă linie (de inducție). În medie, pacienții au primit tratament de întreținere cu pemetrexed timp de 5 cicluri și de 3,5 cicluri cu placebo. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) a terminat ≥ 6 cicluri, iar un total de 103 pacienți (23,4%) a terminat ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

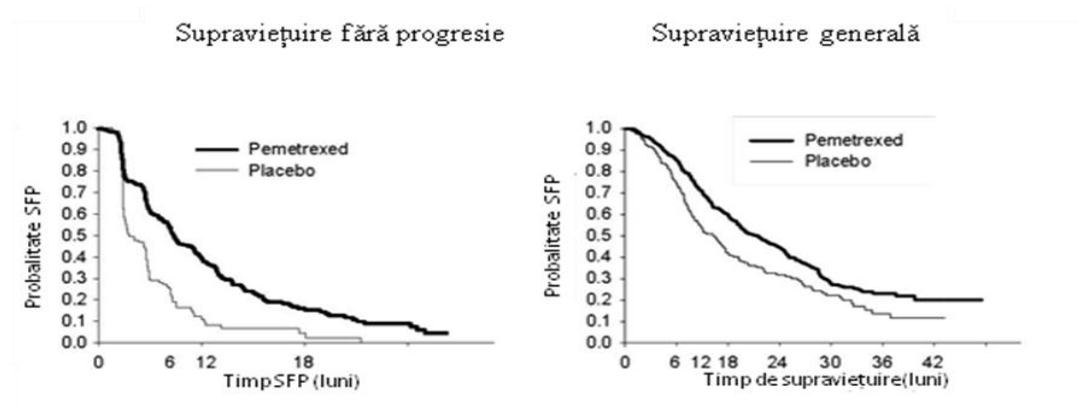
Studiul a îndeplinit criteriul de evaluare și a demonstrat o ameliorare statistic semnificativă a PFS în brațul pemetrexed față de brațul placebo (n=581, subiecți evaluați independent, durata mediană de 4,0 luni și respectiv, 2,0 luni) (rata hazardului = 0,60, CI 95%=0,49-0,73, $p < 0,00001$). Evaluarea independentă a rezultatelor examenelor imagistice ale pacienților au confirmat constatările investigatorului în evaluarea PFS. Valoarea mediană a supraviețuirii generale la toți subiecții (n = 663) a fost de 13,4 luni pentru brațul pemetrexed și de 10,6 luni pentru brațul placebo, rata hazardului=0,79 (CI 95% = 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

În concordanță cu alte studii privind pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în raport de histologia NSCLC. La pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase (n = 430, subiecți evaluați independent) PFS mediană a fost de 4,4 luni pentru brațul pemetrexed și de 1,8 luni pentru brațul placebo, rata hazardului=0,47 (CI 95%=0,37-0,60, $p = 0,00001$). Mediana supraviețuirii generale (GS) la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase (n = 481) a fost de 15,5 luni pentru brațul pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul placebo, rata hazardului = 0,70 (CI 95%=0,56-0,88, $p=0,002$). Incluzând faza de inducție, valoarea mediană a GS la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase a fost de 18,6 luni pentru brațul pemetrexed și de 13,6 luni pentru brațul placebo, rata hazardului=0,71 (CI 95% = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Rezultatele PFS și GS la pacienții cu histologie cu celule scuamoase nu sugerează superioritatea pemetrexed față de placebo.

În cadrul subgrupurilor histologice, nu au fost remarcate diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed.

JMEN: Curba Kaplan Meier, a supraviețuirii fără progresie și a supraviețuirii generale, pemetrexed versus placebo la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule scuamoase:



PARAMOUNT

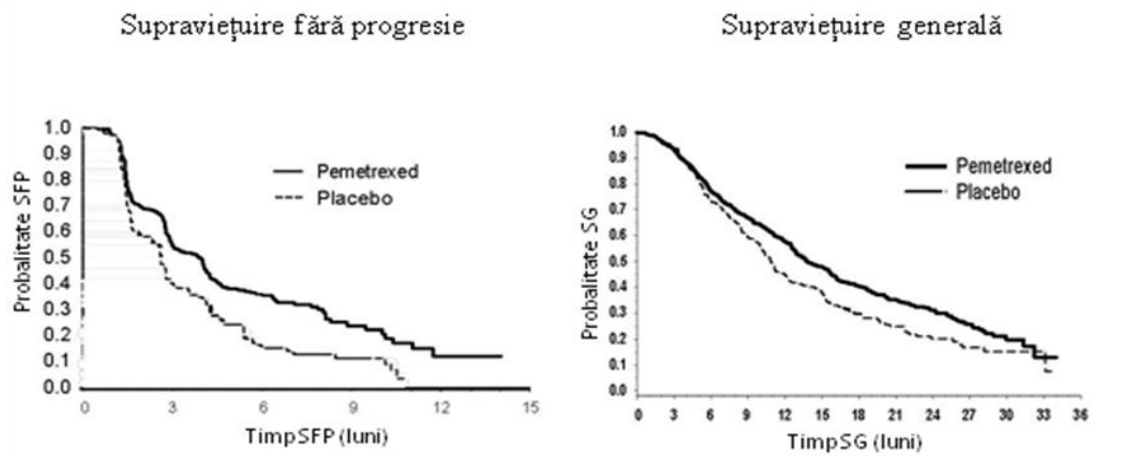
Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de fază III (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța continuării tratamentului de întreținere cu pemetrexed plus BSC(n =

359) cu eficacitatea și siguranța placebo plus BSC (n = 180) la pacienții cu NSCLC, avansat local (stadiul IIIB) sau metastazat (stadiul IV), altul decât cel cu histologie cu celule scuamoase, nu a progresat după 4 cicluri de tratament în dublet cu pemetrexed combinat cu cisplatină. Dintre cei 939 de pacienți tratați prin inducție cu pemetrexed plus cisplatină, 539 de pacienți au fost selecționați aleator să li se administreze tratament de întreținere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienții randomizați, 44,9% au răspuns complet/parțial, iar la 51,9% boala s-a stabilizat la inducția de pemetrexed plus cisplatină. Pacienților randomizați la tratament de întreținere li s-a solicitat să aibă un status de performanță ECOG 0 sau 1. Timpul median de la inițierea tratamentului de inducție cu pemetrexed plus cisplatină la inițierea tratamentului de întreținere a fost de 2,96 luni atât în brațul pemetrexed, cât și în brațul placebo. Pacienților randomizați li s-a administrat tratament de întreținere până la progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost măsurate din momentul randomizării până după finalizarea tratamentului de primă linie (inducție). Pacienții au primit o medie de 4 cicluri de tratament cu pemetrexed și 4 cicluri de placebo. Un total de 169 de pacienți (47,1%) au terminat ≥ 6 cicluri de tratament de întreținere cu pemetrexed, reprezentând cel puțin 10 cicluri totale de pemetrexed.

Studiul a îndeplinit criteriul de evaluare și a demonstrat o ameliorare statistic semnificativă a PFS în brațul pemetrexed față de brațul placebo (n = 472, subiecți evaluați independent, durata mediană de 3,9 luni și respectiv, 2,6 luni) (rata hazardului = 0,64, CI 95% = 0,51-0,81, p = 0,0002). Evaluarea independentă a rezultatelor examenelor imagistice ale pacienților au confirmat constatările investigatorului în evaluarea PFS. La pacienții randomizați, valoarea mediană a PFS evaluată de investigator – măsurată de la inițierea tratamentului de primă linie și constând în inducție de pemetrexed și cisplatină – a fost de 6,9 luni pentru brațul pemetrexed și de 5,6 luni pentru brațul placebo (rata hazardului = 0,59; CI 95% = 0,47-0,74).

Ulterior inducției cu pemetrexed plus cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior celui placebo la GS (durata mediană de 13,9 luni față de 11,0 luni, rata hazardului=0,78, CI 95%=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul analizei supraviețuirii finale, în brațul pemetrexed, 28,7% dintre pacienți erau în viață sau nu mai erau monitorizați față de 21,7% în brațul placebo. Efectul relativ al pemetrexed a fost constant intern la nivel de subgrupuri (inclusiv stadiul bolii, răspunsul la inducție, ECOG PS, statutul de fumător, sex, histologie și vârstă) și similar celui observat în analizele nemodificate ale supraviețuirii generale și PFS. Ratele de supraviețuire în anul 1 și 2 la pacienții tratați cu pemetrexed au fost de 58% și, respectiv, de 32%, comparativ cu 45% și 21% la pacienții cu placebo. De la inițierea tratamentului de primă linie constând în inducție cu pemetrexed plus cisplatină, durata mediană GS la pacienți a fost de 16,9 luni pentru brațul pemetrexed și de 14,0 luni pentru brațul placebo (rata hazardului = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96). Procentul de pacienți care au primit tratament post studiu a fost de 64,3% pentru pemetrexed și de 71,7% pentru placebo.

PARAMOUNT: Curba Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (PFS) și a supraviețuirii generale (GS) pentru continuarea întreținerii cu pemetrexed față de placebo la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase (măsurată de la randomizare)



Profilul de siguranță al pemetrexed în tratamentul de întreținere din cele două studii, JMEN și PARAMOUNT, a fost similar.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu pemetrexed la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed după administrare ca monoterapie au fost evaluate la 426 de pacienți cu cancer cu diferite forme de tumori solide, în doze cuprinse între 0,2 și 838 mg/m², perfuzate în decurs de 10 minute. Pemetrexed a avut un volum de distribuție constant de 9 l/m². Studii *in vitro* au arătat că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 81%. În cazul insuficienței renale de diferite grade, această legătură nu a fost afectată în mod considerabil. Pemetrexed prezintă o metabolizare hepatică limitată. Pemetrexed este eliminat în principal prin urină, 70% până la 90% din doza administrată fiind regăsită nemodificată în urină în primele 24 de ore de la administrare. Studii *in vitro* au arătat că pemetrexed este secretat în mod activ pe cale OAT3 (transportorul organic anionic). Clearance-ul sistemic total al pemetrexed este de 91,8 ml/min, iar timpul de înjumătățire plasmatic este de 3,5 ore la pacienții cu funcție renală normală (clearance creatinină de 90 ml/min). Variabilitatea inter-pacienți este moderată, 19,3%. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (AUC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul ciclurilor de tratament multiple.

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influențate de administrarea concomitentă a cisplatinei. Suplimentarea cu acid folic administrat oral și cu vitamina B₁₂ administrată intramuscular nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea pemetrexed la femele gestante de șoareci a determinat scăderea viabilității și greutateii fetale, osificarea insuficientă a unor structuri scheletale și fantă palatină.

Administrarea pemetrexed la șoareci masculi a avut efect toxic asupra funcției de reproducere caracterizat prin reducerea ratei fertilității și atrofie testiculară. Într-un studiu efectuat pe câini beagle după administrarea pemetrexed în bolus intravenos timp de 9 luni, au fost observate modificări testiculare (degenerarea/necroza epiteliului seminifer). Faptul sugerează că pemetrexed poate să afecteze fertilitatea masculină. Fertilitatea la femele nu a fost investigată.

Pemetrexed nu a demonstrat proprietăți mutagene nici la testul *in vitro* al aberațiilor cromozomice în celule ovariene ale hamsterului chinezesc, nici la testul Ames. Testul micronucleic *in vivo* la șoareci a demonstrat că pemetrexed este clastogen.

Nu au fost efectuate studii privind potențialul carcinogen al pemetrexed.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenți care conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția injectabilă Ringer. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, exceptând medicamentele menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă

Stabilitatea chimică și fizică pe durata utilizării soluției de pemetrexed reconstituite și perfuzabile a fost demonstrată pentru 24 de ore la o temperatură de 2°C - 8°C sau 15 - 25°C. Soluția reconstituită trebuie folosită imediat pentru prepararea soluției perfuzabile.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, responsabilitatea privind timpul și condițiile până la folosire revine utilizatorului și perioada de păstrare nu trebuie să depășească 24 de ore, la 2°C - 8°C sau 15°C - 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I cu dop din cauciuc tip I clorobutil și sigiliu din aluminiu cu capac detașabil.

Flaconul este acoperit cu o folie de protecție din material plastic.

Fiecare flacon de 10 ml conține 100 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Cutie cu 1 flacon.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. Utilizați tehnici aseptice atât în timpul reconstituirii pemetrexed, cât și al diluării ulterioare a acestuia în vederea administrării prin perfuzie intravenoasă.
2. Calculați doza și numărul de flacoane CIAMBRA necesare. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita administrarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Reconstituiți un flacon de 100 mg cu 4,2 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, rezultând o soluție care conține 25 mg/ml pemetrexed. Agitați ușor fiecare flacon până la dizolvarea completă a pulberii. Soluția rezultată este limpede, iar culoarea acesteia variază de la incolor la galben sau verde-galben fără ca acest lucru să afecteze calitatea produsului. pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 6,6 și 7,8. **Este necesară o diluare suplimentară.**
4. Volumul corespunzător de soluție pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare până la 100 ml, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, și administrată în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
5. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed, preparate conform instrucțiunilor de mai sus, sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie din policlorură de vinil căptușite cu poliolefină.

6. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie verificate vizual pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu trebuie administrată.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual va fi eliminat în conformitate cu normele locale.

Precauții pentru preparare și administrare:

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1055/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 Decembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

CIAMBRA 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire (vezi pct. 6.6), fiecare flacon conține pemetrexed 25 mg/ml.

Excipient (excipienți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu aproximativ 54 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată albă spre aproape albă.

pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 6,6 și 7,8.

Osmolaritatea soluției reconstituite este cuprinsă între 230-270 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign

CIAMBRA în asociere cu cisplatina este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

CIAMBRA în asociere cu cisplatina este indicat ca tratament de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar local altul decât cel cu celule mici, avansat sau metastazat, având histologia diferită de a celui cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

CIAMBRA este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cancerul pulmonar local altul decât cel cu celule mici avansat sau metastazat, având histologia diferită de a celui cu celule predominant scuamoase la pacienții a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapie bazată pe platină (vezi pct. 5.1).

CIAMBRA este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienții cu cancer pulmonar local altul decât cel cu celule mici, avansat sau metastazat, având histologia diferită de a celui cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

CIAMBRA trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic calificat în utilizarea chimioterapiei anticancer.

Doze

CIAMBRA în asociere cu cisplatina

Doza recomandată de CIAMBRA este de 500 mg/m² de arie a suprafeței corporale (BSA), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m² BSA, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 de minute de la terminarea perfuziei cu pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pacienții vor primi tratament antiemetic corespunzător și hidratare adecvată înainte și/sau după administrarea cisplatinei (pentru recomandări specifice pentru administrarea dozelor, vezi, de asemenea, și Rezumatul caracteristicilor produsului).

CIAMBRA în monoterapie

La pacienții tratați pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, după chimioterapia anterioară, doza recomandată de CIAMBRA este de 500 mg/m² BSA, administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Premedicație

Pentru a reduce incidența și severitatea reacțiilor cutanate, se va administra un agent corticosteroid în preziua, în ziua administrării de pemetrexed și în cea ulterioară acesteia. Doza de corticosteroid va fi echivalentă cu 4 mg de dexametazonă administrată oral, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

De asemenea, pentru a reduce toxicitatea, pacienții tratați cu pemetrexed trebuie să primească și suplimente vitaminice (vezi pct. 4.4). Pacienții vor primi zilnic, pe cale orală, acid folic sau multivitamine conținând acid folic (de la 350 la 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed, vor primi cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea va continua pe toată durata terapiei și timp de 21 de zile de la ultima doză de pemetrexed. De asemenea, în săptămâna anterioară primei doze pemetrexed și ulterior, o dată la trei cicluri, pacienților li se va administra vitamina B₁₂ (1000 micrograme) prin injecție intramusculară. Următoarele injecții cu vitamina B₁₂ pot fi administrate în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

Înainte de fiecare doză, pacienții cărora li se administrează pemetrexed vor fi monitorizați prin efectuarea hemoleucogramei complete, incluzând numărul diferențiat de leucocite (WCC) și numărul de trombocite. Înaintea fiecărei ședințe de chimioterapie vor fi efectuate teste biochimice în vederea evaluării funcției hepatice și renale. Înainte de a începe un ciclu chimioterapeutic, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele condiții: numărul absolut de neutrofile (ANC) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele ≥ 100.000 celule/mm³. Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min. Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat aminotransferaza (AST sau SGOT) și alanin aminotransferaza (ALT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Valori ale fosfatazei alcaline, AST și ALT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptate în cazul în care există o tumoare la nivel hepatic.

Ajustări ale dozei

La începutul următorului ciclu, doza va fi ajustată în funcție de nivelul inferior al parametrilor hematologici sau de toxicitatea non-hematologică maximă din ciclul anterior. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcție de recuperare, pacienții vor fi tratați folosind ghidul din tabelele 1, 2 și 3, aplicabil pentru CIAMBRA utilizat ca monoterapie sau în asociere cu cisplatina.

Tabel 1 – Tabel privind ajustarea dozei de CIAMBRA (ca monoterapie sau în asociere) și de cisplatină – toxicitate hematologică	
Limita minimă ANC < 500 /mm ³ și numărul minim de trombocite ≥ 50.000 /mm ³	75% din doza anterioară (atât de CIAMBRA cât și de cisplatină)
Numărul minim de trombocite < 50.000 /mm ³ , indiferent de limita minimă ANC	75% din doza anterioară (atât de CIAMBRA cât și de cisplatină)

Numărul minim de trombocite <math><50.000/mm^3</math> cu sângerare ^a , indiferent de limita minimă ANC	50% din doza anterioară (atât de CIAMBRA cât și de cisplatină)
---	--

^a Criteriul se conformează definiției standard a sângerării de grad ≥ 2 dată de Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național al Cancerului (CTC v2.0; NCI 1998)

În cazul în care pacienții dezvoltă toxicitate non-hematologică \geq grad 3 (excluzând neurotoxicitatea), administrarea de CIAMBRA trebuie întreruptă până se atinge o valoare mai mică sau egală valorii anterioare terapiei. Tratamentul va fi reluat conform ghidului din Tabelul 2.

Tabel 2 – Tabel privind ajustarea dozei de CIAMBRA (ca monoterapie sau în asociere) și de cisplatină – toxicitate non-hematologică^{a,b}		
	Doza de CIAMBRA (mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
Orice toxicitate de grad 3 sau 4, cu excepția mucozitei	75% din doza anterioară	75% din doza anterioară
Orice diaree care necesită spitalizare (indiferent de grad) sau diaree de grad 3 sau 4	75% din doza anterioară	75% din doza anterioară
Mucozită de grad 3 sau 4	50% din doza anterioară	100% din doza anterioară

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

^b Excluzând neurotoxicitatea

În cazul neurotoxicității, ajustarea recomandată a dozei de CIAMBRA și de cisplatină este prezentată în Tabelul 3. Dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4, pacienții vor întrerupe terapia.

Tabel 3 – Tabel privind ajustarea dozei de CIAMBRA (ca monoterapie sau în asociere) și de cisplatină – neurotoxicitate		
Grad CTC^a	Doza de CIAMBRA (mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
0 – 1	100% din doza anterioară	100% din doza anterioară
2	100% din doza anterioară	50% din doza anterioară

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

Tratamentul cu CIAMBRA trebuie întrerupt în cazul în care pacientul dezvoltă toxicitate hematologică sau non-hematologică de grad 3 sau 4, după două reduceri ale dozei sau imediat în cazul în care se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

Vârșnici

Studiile clinice, nu au indicat faptul că pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste prezintă risc crescut de reacții adverse comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani. Nu sunt necesare alte ajustări ale dozei față de cele recomandate pentru toți pacienții.

Copii și adolescenți

Utilizarea CIAMBRA nu este relevantă la copii și adolescenți cu mezoteliom pleural malign și cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

Pacienți cu insuficiență renală (formula standard Cockcroft și Gault sau rata filtrării glomerulare măsurate prin metoda eliminării plasmatice Tc99m-DPTA)

Pemetrexed este excretat nemodificat în principal prin urină. În studiile clinice, pacienții cu un clearance al creatininei de ≥ 45 ml/min nu au necesitat alte ajustări ale dozei față de cele recomandate celorlalți pacienți. Întrucât nu dispunem de date suficiente privind utilizarea pemetrexed la pacienții cu

un clearance al creatininei sub 45 ml/min, administrarea pemetrexed nu este recomandată în aceste cazuri (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu au fost identificate relații între AST (SGOT), ALT (SGPT) sau bilirubina totală și pemetrexed din punct de vedere farmacocinetic. Totuși, pacienții cu insuficiență hepatică cu bilirubina > 1,5 ori față de limita superioară normală și/sau aminotransferaza > 3,0 ori față de limita superioară normală (fără metastază hepatică) sau > 5,0 ori față de limita superioară normală (metastaze hepatice prezente) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare

Pentru precauții privind manipularea și administrarea CIAMBRA, vezi pct. 6.6.

CIAMBRA trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea CIAMBRA înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Alăptare (vezi pct. 4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate suprima funcția măduvei osoase cu manifestări precum neutropenie, trombocitopenie și anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei, mielodepresia este toxicitatea limitantă a dozei. Pe durata tratamentului, pacienții vor fi monitorizați pentru mielodepresie și nu li se va administra pemetrexed până când numărul absolut de neutrofile (ANC) nu revine la ≥ 1500 celule/mm³, iar numărul trombocitelor la ≥ 100.000 celule/mm³. Doza următoarelor cicluri va fi ajustată în funcție de valoarea minimă a ANC, de numărul trombocitelor și de toxicitatea non-hematologică maximă remarcate în ciclul anterior (vezi pct. 4.2).

Toxicitate mai mică și reducerea toxicității hematologice și non-hematologice de grad 3/4, cum sunt neutropenia, neutropenia febrilă și infecția cu neutropenie de grad 3/4 au fost raportate după administrarea premedicației cu acid folic și vitamina B₁₂. În consecință, pacienții tratați cu pemetrexed vor fi instruiți să ia acid folic și vitamina B₁₂ ca măsură profilactică de reducere a toxicității induse de tratament (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate au fost raportate la pacienții care nu au primit premedicație cu corticosteroizi. Premedicația cu dexametazonă (sau echivalent) poate reduce incidența și severitatea reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

A fost studiat un număr insuficient de pacienți cu un clearance al creatininei sub 45 ml/min. În consecință, nu se recomandă utilizarea pemetrexed la pacienții cu clearance-ul creatininei < 45 ml/min (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance creatinină de la 45 până la 79 ml/min) vor evita să ia antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), precum ibuprofen și acid acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) cu 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și două zile după aceea (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, eligibili pentru terapia cu pemetrexed, administrarea agenților AINS cu timp de înjumătățire plasmatică îndelungat va fi întreruptă cu cel puțin 5 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și cel puțin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

Reacții renale severe, inclusiv insuficiență renală acută, au fost raportate la administrarea de pemetrexed ca monoterapie sau în asociere cu alți agenți chimioterapeutici. Mulți dintre pacienții care le-au dezvoltat prezentau factori de risc subiacenți pentru dezvoltarea unor reacții renale incluzând deshidratare sau hipertensiune ori diabet preexistente. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor sugestive pentru diabetul insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

Efectul pemetrexed asupra compartimentelor de lichide, precum revărsatul pleural sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienți cu tumoră solidă și colecții lichidiene a demonstrat că nu există diferențe între concentrațiile plasmatiche normalizate cu doza sau clearance-ul pemetrexed comparativ cu pacienții care nu prezintă colecții fluidice. Astfel, drenarea colecției celui de al treilea compartiment fluidic trebuie luată în considerare, dar aceasta poate să nu fie necesară.

Au fost constatate cazuri de deshidratare severă datorate toxicității gastrointestinale a pemetrexed administrat în asociere cu cisplatina. În consecință, pacienții vor primi tratament antiemetic adecvat și hidratare corespunzătoare înainte de administrarea tratamentului și/sau după acesta.

Pe durata studiilor clinice, reacții adverse cardiovasculare grave, inclusiv infarct miocardic și evenimente cerebrovasculare au fost raportate mai puțin frecvent, de obicei, acestea survenind dacă pemetrexed a fost administrat în asociere cu alți agenți citotoxici. Cei mai mulți dintre pacienții la care au fost observate prezentau factori de risc preexistenți (vezi pct. 4.8).

Imunodepresia este frecventă la pacienții cu cancer. În consecință, utilizarea concomitentă a vaccinurilor cu virusuri vii atenuate nu este recomandată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pemetrexed poate avea efecte genetice nocive. Bărbații maturi sexual sunt sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Se recomandă măsuri contraceptive sau abținerea. Având în vedere posibilitatea ca tratamentul cu pemetrexed să conducă la infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea spermei înainte de a începe tratamentul.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu pemetrexed (vezi pct. 4.6).

Au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere la pacienții ce au efectuat radioterapie înainte, în timpul sau ulterior tratamentului cu pemetrexed. Acestor pacienți li se va acorda atenție deosebită, iar alți agenți radiosensibilizanți vor fi administrați cu prudență.

Cazuri de reparație a efectelor iradiației au fost raportate la pacienții care au efectuat radioterapie cu săptămâni sau ani în urmă.

Acest medicament conține 54 mg sodiu per flacon, echivalent cu 2,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat, pe cale renală, prin secreție tubulară și, într-o măsură mai mică prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotoxice (de ex., aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși de platină, ciclosporină) ar putea conduce la întârzierea eliminării pemetrexed. Aceste asocieri vor fi utilizate cu prudență. Dacă este cazul, clearance-ul creatininei va fi atent monitorizat.

Administrarea concomitentă a altor substanțe excretate tubular (de ex., probenecid, penicilină) ar putea conduce la întârzierea eliminării pemetrexed. Asocierea acestor medicamente cu pemetrexed va fi făcută cu prudență. Dacă este cazul, clearance-ul creatininei va fi atent monitorizat.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS, precum ibuprofen > 1600 mg/zi) și acidul acetilsalicilic în doze mari ($\geq 1,3$ g zi) pot să scadă eliminarea pemetrexed și, în consecință, pot crește incidența reacțiilor adverse ale pemetrexed. În consecință, administrarea dozelor mari de AINS sau de acid acetilsalicilic, în asociere cu pemetrexed la pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ≥ 80 ml/min) se va face cu prudență.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată (clearance-ul creatininei de la 45 la 79 ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de ex., ibuprofen) sau acid acetilsalicilic în doze mari va fi evitată cu 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

În absența datelor privind o posibilă interacțiune cu agenți AINS având timp de înjumătățire îndelungat cum este piroxicam sau rofecoxib, administrarea concomitentă cu pemetrexed la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată trebuie întreruptă cu cel puțin 5 zile înainte de ziua administrării pemetrexed, în ziua în cauză și cel puțin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4). În cazul în care este necesară administrarea concomitentă de AINS, pacienții vor fi atent monitorizați pentru a detecta toxicitatea, în mod special mielodepresia și toxicitatea gastrointestinală.

Pemetrexed prezintă o metabolizare hepatică limitată. Rezultatele studiilor *in vitro* pe microzomi hepatici umani au indicat faptul că nu se anticipează ca pemetrexed să determine inhibarea clinic semnificativă a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni specifice tuturor citotoxicelor

La pacienții cu cancer, din cauza riscului trombotic mărit, tratamentul anticoagulant este frecvent utilizat. Variabilitatea intra-individuală mare a statusului coagulării în timpul bolii și posibilitatea de interacțiune între anticoagulantele orale și chimioterapia anticancer impune intensificarea frecvenței de monitorizare a INR (Raportul Internațional Normalizat), în cazul în care se decide tratarea pacientului cu anticoagulante orale.

Utilizare concomitentă contraindicată: vaccin împotriva febrei galbene – risc de afecțiune generalizată letală cauzată de vaccin (vezi pct. 4.3).

Utilizare concomitentă nerecomandată: vaccinuri cu virusuri vii atenuate (exceptând febra galbenă a cărui utilizare concomitentă este contraindicată): risc de afecțiune sistemică, posibil letală. Riscul este mărit la pacienții care sunt deja imunodeprimați de afecțiunea subiacentă. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă există (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu pemetrexed. Pemetrexed poate avea efecte genetice nocive. Bărbații maturi sexual sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Se recomandă măsuri contraceptive sau abținerea.

Sarcina

Nu dispunem de date privind utilizarea pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, la fel ca alți metaboliți, pemetrexed determină malformații congenitale grave în cazul în care este administrat în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale au evidențiat efect toxic asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și numai după o atentă analiză a beneficiului pentru mamă și a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

Alăptare

Nu se cunoaște dacă pemetrexed este excretat în laptele uman, iar reacțiile adverse asupra sugarilor nu pot fi excluse. Pe durata tratamentului cu pemetrexed alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitate

Având în vedere posibilitatea ca tratamentul cu pemetrexed să conducă la infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea spermei înainte de a începe tratamentul.

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, s-a raportat că pemetrexed poate genera fatigabilitate. În consecință, pacienții vor fi atenționați să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje, dacă apare această reacție.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în legătură cu pemetrexed, administrat atât în monoterapie, cât și în asociere, sunt supresia măduvei osoase manifestată prin anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie și toxicitatea gastrointestinală manifestată prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație, faringită, mucozită și stomatită. Alte reacții adverse includ toxicitatea renală, creșterea valorilor aminotransferazei, deshidratarea, erupția cutanată, infecția/sepsisul și neuropatia. Reacțiile adverse rare includ sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

Prezentare tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și gravitatea reacțiilor adverse raportate la > 5 % din 168 de pacienți cu mezoteliom, randomizați pentru a primi cisplatină și pemetrexed și 163 de pacienți cu mezoteliom, randomizați să primească cisplatină în monoterapie. În ambele brațe de tratament, acestor pacienți netratați anterior chimioterapeutic li s-a administrat suplimentare completă cu acid folic și vitamina B₁₂.

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10,000$) și necunoscute (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția*	Pemetrexed/cisplatină		Cisplatină	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Nr. scăzut de neutrofile/granulocite	56,0	23,2	13,5	3,1
		Nr. scăzut de leucocite	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hemoglobină scăzută	26,2	4,2	10,4	0,0
		Nr. scăzut de trombocite	23,2	5,4	8,6	0,0

Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Deshidratare	6,5	4,2	0,6	0,6
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie senzorială	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecvente	Tulburare a gustului	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită	5,4	0,0	0,6	0,0
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vărsături	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatită/ Faringită	23,2	3,0	6,1	0,0
		Greață	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Constipație	11,9	0,6	7,4	0,6
	Frecvente	Dispepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Creștere a creatininei	10,7	0,6	9,8	1,2
		Clearance al creatininei scăzut**	16,1	0,6	17,8	1,8
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	47,6	10,1	42,3	9,2

* Pentru fiecare grad de toxicitate, exceptând termenul „clearance al creatininei scăzut”, vezi versiunea 2 CTC a Institutului Național al Cancerului

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

*** Conform Institutului Național al Cancerului (v2.0; NCI 1998), tulburare a gustului și alopecia trebuie raportate ca fiind numai de grad 1 sau 2.

Pentru acest tabel s-a folosit un prag de 5% pentru includerea tuturor reacțiilor considerate de către raportor ca având o posibilă relație cu pemetrexed și cisplatina.

Toxicitatea CTC relevantă clinic și raportată la $\geq 1\%$ și $\leq 5\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și pemetrexed include: insuficiență renală, infecție, pirexie, neutropenie febrilă, AST, ALT și GGT mărite, urticarie și dureri toracice.

Toxicitatea relevantă clinic, conform CTC care a fost raportată la $< 1\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și pemetrexed, include aritmie și neuropatie motorie.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și gravitatea reacțiilor adverse raportate la $> 5\%$ din 265 de pacienți distribuiți în mod aleator să primească monoterapie cu pemetrexed suplimentată cu acid folic și vitamina B₁₂ și 276 de pacienți distribuiți în mod aleator să primească monoterapie cu docetaxel. Toți pacienții au fost diagnosticați cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat local sau metastazat și anterior au primit chimioterapie.

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente	Nr. scăzut de neutrofile/ granulocite	10,9	5,3	45,3	40,2
		Nr. scăzut de leucocite	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hemoglobină scăzută	19,2	4,2	22,1	4,3
	Frecvente	Nr. scăzut de trombocite	8,3	1,9	1,1	0,4
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vărsături	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatită/ Faringită	14,7	1,1	17,4	1,1
		Greață	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Frecvente	Constipație	5,7	0,0	4,0	0,0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Creștere a SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată / descuamare	14,0	0,0	6,2	0,0
	Frecvente	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	34,0	5,3	35,9	5,4
	Frecvente	Febră	8,3	0,0	7,6	0,0

*Vezi versiunea 2 CTC a Institutului Național al Cancerului

**Conform Institutului Național al Cancerului (v2.0; NCI 1998), tulburare a gustului și alopecia trebuie raportate ca fiind numai de grad 1 sau 2.

Pentru tabelul de mai sus s-a folosit un prag de 5% pentru includerea tuturor reacțiilor considerate de către raportor ca având o posibilă relație cu pemetrexed și cisplatina.

Toxicitatea relevantă clinic conform CTC, raportată la $\geq 1\%$ și $\leq 5\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească pemetrexed, include: infecție fără neutropenie, neutropenie febrilă, reacții alergice/hipersensibilitate, creatinină mărită, neuropatie motorie, neuropatie senzorială, eritem polimorf și dureri abdominale.

Toxicitatea relevantă clinic, conform CTC și raportată la $< 1\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească pemetrexed, include aritmii supraventriculare.

Toxicitatea relevantă clinic de grad 3 și grad 4 exprimată prin modificări ale probelor de laborator a fost similară rezultatelor integrate a trei studii de fază II privind monoterapia cu pemetrexed (n = 164) și celor din studiul de fază III privind monoterapia cu pemetrexed descris mai sus, cu excepția neutropeniei (12,8% față de 5,3%) și a creșterii alaninaminotransferazei (15,2% față de 1,9%). Aceste diferențe par a se datora deosebiriilor dintre pacienți, întrucât faza 2 include atât pacienți netratați anterior chimioterapeutic, cât și pacienți cu cancer mamar tratați intensiv anterior, cu metastaze hepatice preexistente și/sau teste funcționale hepatice anormale inițial.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și gravitatea reacțiilor adverse considerate ca având o posibilă legătură cu medicamentul studiat și care au fost raportate la > 5% din cei 839 de pacienți cu NSCLC distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și pemetrexed și 830 de pacienți cu NSCLC distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și gemcitabină. Tuturor pacienților li s-a administrat medicația de studiu ca tratament inițial pentru NSCLC local avansat sau metastazat și tratamentul pacienților din ambele grupe de tratament a fost suplimentat cu acid folic și vitamina B₁₂.

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția**	Pemetrexed/ cisplatină (N = 839)		Gemcitabină/ cisplatină (N = 830)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Hemoglobină scăzută	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Nr. scăzut de neutrofile/ granulocite	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Nr. scăzut de leucocite	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Nr. scăzut de trombocite	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie senzorială	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Tulburare a gustului	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vărsături	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Constipație	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatită/ Faringită	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diaree fără colostomie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Frecvente	Dispepsie/ pirozis	5,2	0,1	5,9	0,0
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Frecvente	Erupecie cutanată/ descuamare	6,6	0,1	8,0	0,5
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Creștere a creatininei	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	42,7	6,7	44,9	4,9

* valori p < 0,05 comparând pemetrexed/cisplatină cu gemcitabină/cisplatină, folosind testul Fisher Exact.

** Pentru fiecare grad de toxicitate, vezi versiunea 2 CTC a Institutului Național al Cancerului

*** Conform Institutului Național al Cancerului (v2.0; NCI 1998), tulburare a gustului și alopecia trebuie raportate ca fiind numai de grad 1 sau 2.

Pentru acest tabel, s-a folosit un prag de 5% pentru includerea tuturor reacțiilor considerate de către raportor ca având o posibilă relație cu pemetrexed și cisplatină.

Toxicitatea relevantă clinic raportată la $\geq 1\%$ și la $\leq 5\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și pemetrexed include: creșterea valorilor AST, creșterea valorilor ALT, infecții, neutropenie febrilă, insuficiență renală, pirexie, deshidratare, conjunctivită și scăderea clearance-ului creatininei. Toxicitatea relevantă clinic raportată la $< 1\%$ dintre pacienții distribuiți în mod aleator să primească cisplatină și pemetrexed include: creșterea GGT, dureri toracice, aritmie și neuropatie motorie. La pacienții care au primit pemetrexed plus cisplatină, toxicitatea relevantă clinic în funcție de sex a fost similară celei a populației totale.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența și gravitatea reacțiilor adverse considerate ca având o relație posibilă cu medicația studiată și care au fost raportate la $> 5\%$ dintre 800 de pacienți distribuiți în mod aleator să primească monoterapie cu pemetrexed și 402 pacienți distribuiți în mod aleator să primească placebo în studii privind monoterapia de întreținere cu pemetrexed (JMEN: N = 663) și continuarea întreținerii cu pemetrexed (PARAMOUNT: N = 539). Toți pacienții au fost diagnosticați cu NSCLC, stadiul III sau IV și au primit anterior chimioterapie pe bază de platină. În ambele brațe de studiu, tratamentul pacienților a fost suplimentat cu acid folic și vitamina B₁₂.

Aparate, sisteme și organe	Frecvența*	Reacția**	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3-4 (%)
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente	Hemoglobină scăzută	18,0	4,5	5,2	0,5
	Frecvente	Nr. scăzut de leucocite	5,8	1,9	0,7	0,2
		Nr. scăzut de neutrofile	8,4	4,4	0,2	0,0
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie senzorială	7,4	0,6	5,0	0,2
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
	Frecvente	Vărsături	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucozită/stomatită	6,8	0,8	1,7	0,0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșterea ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Creșterea AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată/descuamare	8,1	0,1	3,7	0,0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	24,1	5,3	10,9	0,7
	Frecvente	Durere	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edem	5,6	0,0	1,5	0,0
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Tulburări renale****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abrevieri: ALT = alaninaminotransferază; AST = aspartat aminotransferază; CTCAE = Criterii comune de Terminologie pentru Reacții Adverse; NCI = Institutul Național al Cancerului; SGOT = transaminaza glutamil oxaloacetică serică; SGPT = transaminaza glutamil piruvică serică.

* Definiția frecvenței: foarte frecvente $\geq 10\%$; frecvente $> 5\%$ și $< 10\%$. Pentru tabel, s-a utilizat un prag de 5% pentru toate reacțiile considerate de raportor ca având o posibilă relație cu pemetrexed.

** Pentru fiecare grad de toxicitate, vezi criteriile CTCAE ale INC (Versiunea 3.0; NCI 2003).

Procentele de raportare indicate sunt în conformitate cu CTCAE versiunea 3.0.

*** Tabelul cu reacții adverse integrate combină rezultatele studiilor JMEN privind întreținerea cu pemetrexed (N = 663) și PARAMOUNT privind continuarea întreținerii cu pemetrexed (N = 539).

**** Termenul combinat include creatinina serică/sanguină mărită, rata de filtrare glomerulară scăzută, insuficiență renală și renal/genito-urinară-altele.

Toxicitatea CTC clinic relevantă, de orice grad, raportată la $\geq 1\%$ și la $\leq 5\%$ dintre pacienții selectați aleator să primească pemetrexed include: neutropenie febrilă, infecții, scăderea trombocitelor, diaree, constipație, alopecie, prurit/urticarie, febră (în absența neutropeniei), afecțiuni ale suprafeței oculare (inclusiv conjunctivită), lacrimație crescută, amețeli și neuropatie motorie.

Toxicitatea CTC clinic relevantă, raportată la $< 1\%$ dintre pacienții selectați aleator să primească pemetrexed include: reacții alergice/hipersensibilitate, eritem multiform, aritmie supraventriculară și embolie pulmonară.

Siguranța a fost evaluată la pacienții randomizați să primească pemetrexed (N = 800). Incidența reacțiilor adverse a fost evaluată la pacienții care au primit ≤ 6 cicluri de întreținere cu pemetrexed (N = 519) și a fost comparată cu a pacienților care au primit > 6 cicluri de pemetrexed (N = 281). Creșterea reacțiilor adverse (toate gradele) a fost observată la expuneri îndelungate. Creșterea semnificativă a incidenței neutropeniei de grad 3/4, posibil asociată studiului, a fost observată la expunere îndelungată la pemetrexed (≤ 6 cicluri: 3,3%, > 6 cicluri: 6,4%: $p=0,046$). Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între reacțiile adverse de grad 3/4/5 la expuneri mai îndelungate.

Pe durata studiilor clinice cu pemetrexed, reacții cardiovasculare și cerebrovasculare grave, incluzând infarct miocardic, angină pectorală, accident cerebrovascular și accident ischemic tranzitor, au fost raportate mai puțin frecvent, acestea survenind de obicei când pemetrexed a fost administrat în asociere cu un alt agent citotoxic. Mulți dintre pacienții la care au fost observate aceste reacții prezentau factori de risc cardiovascular preexistent.

Pe durata studiilor cu pemetrexed, au fost raportate cazuri rare de hepatită, potențial gravă.

Pe durata studiilor cu pemetrexed, pancitopenia a fost raportată mai puțin frecvent.

Pe durata studiilor clinice, cazuri de colită (inclusiv sângerare intestinală și rectală, uneori letală, perforație intestinală, necroză intestinală și tiflită) au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu pemetrexed.

Pe durata studiilor clinice, cazuri de pneumonită interstițială cu insuficiență respiratorie, uneori letală, au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu pemetrexed.

Cazuri mai puțin frecvente de edem au fost raportate la pacienții tratați cu pemetrexed.

Esofagita/esofagita de iradiere a fost raportată mai puțin frecvent în timpul studiilor clinice cu pemetrexed.

Cazuri de sepsis, uneori letal, au fost frecvent raportate în timpul studiilor clinice cu pemetrexed.

În perioada de supraveghere după introducerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții adverse survenite la pacienții tratați cu pemetrexed:

Hiperpigmentarea a fost raportată frecvent.

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

Cazuri mai puțin frecvente de pneumonită de iradiere au fost raportate la pacienții tratați prin iradiere anterior, pe durata sau ulterior tratamentului cu pemetrexed (vezi pct. 4.4).

Cazuri rare de reapariție a leziunilor de iradiere au fost raportate la pacienții care au efectuat anterior radioterapie (vezi pct. 4.4).

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

Au fost raportate cazuri rare de maladii buloase, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. În unele cazuri au fost letale.

Anemia hemolitică autoimună a fost rar raportată la pacienții tratați cu pemetrexed.

Au fost raportate cazuri rare de șoc anafilactic.

Edem eritematos, în special de membre inferioare, a fost raportat cu o frecvență necunoscută. Afecțiuni infecțioase sau ne-infecțioase ale dermului, hipodermului și/sau țesutului subcutanat au fost raportate cu frecvență necunoscută (ex.: hipodermită acută bacteriană, pseudocelelită, dermatită).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj raportate includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzorială și erupție cutanată. Complicațiile anticipate ale supradozajului includ supresia măduvei osoase manifestată prin neutropenie, trombocitopenie și anemie. Suplimentar, pot fi observate infecții cu sau fără febră, diaree și/sau mucozită. În cazul suspiciunii de supradozaj, pacienții vor fi monitorizați prin hemoleucogramă și, dacă este necesar, li se va administra tratament de susținere. În managementul supradozajului cu pemetrexed, se va lua în considerare administrarea folinatului de calciu/a acidului folinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

CIAMBRA (pemetrexed) este un antifolat anticanceros multi-țintă, care acționează prin întreruperea proceselor metabolice folat-dependente, esențiale pentru replicarea celulară.

Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed se comportă ca un antifolat multi-țintă prin inhibarea timidilat sintetazei (TS), dihidrofolat reductazei (DHFR) și glicinamid ribonucleotid formiltransferazei (GARFT), care sunt enzime-cheie folat-dependente pentru biosinteza *de novo* a nucleotidelor timidinice și purinice. Pemetrexed este transportat în celule atât de purtătorul de folat redus, cât și de sistemele de transport membranare ale proteinelor care leagă folatii. Odată ajuns în celule, pemetrexed

este convertit rapid și eficient în forme poliglutamate de către enzima folil-poliglutamat-sintetază. Formele poliglutamat sunt reținute în celule și sunt inhibitori chiar mai potenți ai TS și ai GARFT. Poliglutamarea este un proces dependent de timp și de concentrație care se desfășoară în celulele tumorale și, într-o mai mică măsură, în țesuturile normale. Metaboliții poliglutamați au un timp crescut de înjumătățire intracelulară, ceea ce are ca rezultat acțiunea prelungită a medicamentului în celulele maligne.

Eficacitatea clinică

Mezoteliom

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu-orb, de fază III, cu pemetrexed plus cisplatină versus cisplatină, efectuat la pacienți cu mezoteliom pleural malign, netratați anterior chimioterapeutic, a arătat că pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au avut un avantaj semnificativ clinic în durata mediană de supraviețuire de 2,8 luni, față de pacienții care au primit monoterapie cu cisplatină.

Pe durata studiului, tratamentul pacienților a fost suplimentat cu doze mici de acid folic și vitamina B₁₂ pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a studiului a fost efectuată pe o populație reprezentată de toți pacienții repartizați în mod aleator într-unul dintre brațele de tratament cărora li s-a administrat medicamentul de studiu (randomizați și tratați). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienții care au primit suplimentare cu acid folic și vitamina B₁₂ pe întreaga durată a tratamentului de studiu (suplimentare completă). Rezultatele analizelor eficacității sunt rezumate în tabelul de mai jos:

Eficacitatea pemetrexed plus cisplatină vs. cisplatină în mezoteliomul pleural malign

Parametru de eficiență	Pacienți randomizați și tratați		Pacienți cu suplimentare completă	
	pemetrexed/ cisplatină (N = 226)	cisplatină (N = 222)	pemetrexed/ cisplatină (N = 168)	cisplatină (N = 163)
Supraviețuirea generală mediană (luni) (CI 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)
Valoare p Log Rank*	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (95% CI)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Valoare p Log Rank*	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (95% CI)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Valoare p Log Rank *	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns** (95% CI)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Valoarea p testul exact Fisher*	< 0,001		< 0,001	

Abreviere: CI=interval de încredere

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

** În brațul pemetrexed/cisplatină, randomizați și tratați (N = 225) și suplimentați complet (N = 167)

Ameliorarea statistic semnificativă a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee), asociate mezoteliomului pleural malign în brațul pemetrexed/cisplatină (212 pacienți) față de brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți) a fost demonstrată folosind scala Simptomelor Cancerului Pulmonar. De asemenea, au fost observate diferențe semnificative clinic între testele funcționale respiratorii. Diferențierea dintre brațele de tratament a fost finalizată de ameliorarea funcției pulmonare în brațul pemetrexed/cisplatină și deteriorarea în timp a funcției pulmonare în brațul de control.

Există date limitate privind pacienții cu mezoteliom pleural malign tratați cu pemetrexed în monoterapie. Monoterapia cu pemetrexed în doză de 500 mg/m² a fost studiată pe 64 de pacienți cu

mezoteliom pleural malign, netratați anterior chimioterapeutic. Rata generală de răspuns a fost de 14,1%.

NSCLC, tratament de linia a doua:

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază III, efectuat cu pemetrexed versus docetaxel, la pacienți cu NSCLC, local avansat sau metastazat, după chimioterapie anterioară, a evidențiat timpi de supraviețuire de 8,3 luni la pacienții tratați cu pemetrexed (populație în intenție de tratament n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (ITT n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra efectului tratamentului în supraviețuirea generală a fost în favoarea pemetrexed față de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n = 399, 9,3 față de 8,0 luni, HR ajustată=0,78; CI 95%=0,61-1,00, p=0,047) și în favoarea docetaxel pentru histologia carcinomului cu celule scuamoase (n = 172, 6,2 față de 7,4 luni, HR ajustată=1,56; CI 95% = 1,08-2,26, p=0,018). În cadrul subgrupurilor histologice, nu au fost observate alte diferențe clinic relevante pentru profilul de siguranță al pemetrexed.

Date clinice limitate, dintr-un studiu distinct, controlat, randomizat, de fază III sugerează că pentru pemetrexed, datele de eficacitate (supraviețuire generală, supraviețuire în absența progresiei) sunt similare la pacienții tratați anterior cu docetaxel (n = 41) și la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior docetaxel (n = 540).

Eficacitatea pemetrexed vs docetaxel la populația cu NSCLC – în intenție de tratament

	Pemetrexed	Docetaxel
Timp de supraviețuire (luni)	(n=283)	(n=288)
□ Median (m)	8,3	7,9
□ CI 95 % pentru median	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
□ HR		0,99
□ CI 95 % pentru HR		(0,82-1,20)
□ Valoare p de non-inferioritate (HR)		0,226
Supraviețuire fără progresie (luni)	(n=283)	(n=288)
□ Median		2,9
□ HR (95% CI)		2,90
Timp până la eșecul tratamentului (TET-luni)	(n = 283)	(n=288)
□ Median	2,3	2,1
□ HR (95 % CI)		0,84 (0,71-0,997)
Răspuns (n: calificat pentru răspuns)	(n=264)	(n=274)
□ Rata de răspuns (%) (CI 95%)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
□ Boală stabilă (%)	45,8	46,4

Abrevieri: CI=interval de încredere; HR=rata hazardului; ITT=în intenție de tratament; n = dimensiunea populației totale.

NSCLC, tratament de primă linie:

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază III, cu pemetrexed plus cisplatină versus gemcitabină plus cisplatină, efectuat la pacienți netratați anterior chimioterapeutic având cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), local avansat sau metastazat (stadiul III sau IV), a evidențiat că pemetrexed plus cisplatină (populație în intenție de tratament [ITT] n = 862) a îndeplinit criteriul principal și a prezentat o eficiență similară clinic cu a gemcitabinei plus cisplatină (ITT n = 863) în supraviețuirea generală (rata hazardului ajustată 0,94; CI 95% = 0,84-1,05). Toți pacienții incluși în studiu au avut un status al performanței ECOG 0 sau 1.

Analiza primară a eficacității s-a bazat pe populația ITT. De asemenea, analizele sensibilității principalelor criterii de evaluare a eficacității au fost evaluate la populația calificată pentru protocolul studiului (PQ). Analizele eficacității folosind populația PQ sunt compatibile cu analizele populației ITT și susțin non-inferioritatea AC față de GA.

Supraviețuirea fără progresie (PFS) și rata de răspuns generală au fost similare în ambele brațe de tratament: valoarea mediană a PFS a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină plus cisplatină (rata hazardului ajustată 1,04; CI 95% = 0,94-1,15), iar rata generală de răspuns a fost de 30,6% (CI 95% = 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de

28,2% (CI 95% = 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele privind PFS au fost confirmate parțial de o evaluare independentă (pentru evaluare, au fost selecționați aleator 400/1725 pacienți). Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a demonstrat diferențe relevante clinic în supraviețuire în raport de histologie, vezi tabelul de mai jos.

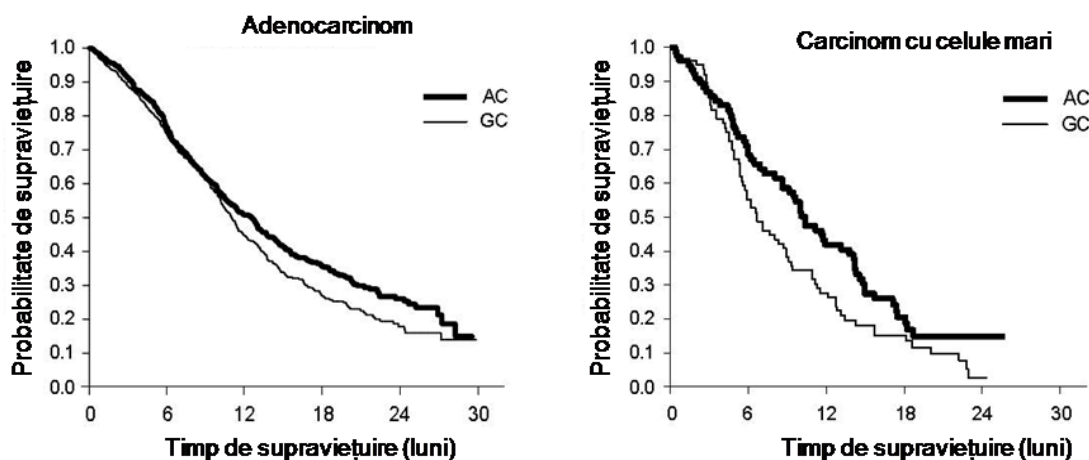
Eficacitatea pemetrexed + cisplatină vs. gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – populație ITT și subgrupe histologice

Populație ITT și subgrupe histologice	Supraviețuire generală mediană în luni (CI 95%)				Rata hazardului ajustată (HR) (CI 95%)	Superioritatea valorii p
	Pemetrexed + cisplatină		Gemcitabină + cisplatină			
Populație ITT (N = 1725)	10,3 (9,8-11,2)	N = 862	10,3 (9,6-10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84-1,05)	0,259
Adenocarcinom (N = 847)	12,6 (10,7-13,6)	N = 436	10,9 (10,2-11,9)	N = 411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
Celule mari (N = 153)	10,4 (8,6-14,1)	N = 76	6,7 (5,5-9,0)	N = 77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Altele (N = 252)	8,6 (6,8-10,2)	N = 106	9,2 (8,1-10,6)	N = 146	1,08 (0,81-1,45)	0,586
Celule scuamoase (N = 473)	9,4 (8,4-10,2)	N = 244	10,8 (9,5-12,1)	N = 229	1,23 (1,00-1,51)	0,050

Abrevieri: CI=interval de încredere; ITT=în intenție de tratament; N = dimensiunea populației totale.

^aNon-inferioritate statistic semnificativă, cu întregul interval de încredere pentru HR mult sub limita de non-inferioritate de 1,17645 (p < 0,001).

Curba de supraviețuire Kaplan Meier în funcție de histologie



Nu au fost observate diferențe clinic relevante privind profilul de siguranță al pemetrexed plus cisplatină în cadrul subgrupelor histologice.

Pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au necesitat mai puține transfuzii (16,4% față de 28,9%, p<0,001), transfuzii de masă eritocitară (16,1% față de 27,3%, p < 0,001) și transfuzii de masă trombocitară (1,8% față de 4,5%, p= 0,002). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoetină/darbopoetină (10,4% față de 18,1%, p <0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, p= 0,004) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 7,0%, p= 0,021).

NSCLC, tratament de întreținere:

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de fază III, (JMEN), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (BSC) (n = 441) cu eficacitatea și siguranța placebo plus BSC (n = 222), la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), local avansat (stadiu IIIB) sau metastazat

(stadiu IV), a căror afecțiune nu a evoluat după 4 cicluri de tratament de primă linie conținând cisplatină sau carboplatină în asociere cu gemcitabină, paclitaxel sau docetaxel. Tratamentul de primă linie în dublet conținând pemetrexed nu a fost inclus. Toți pacienții incluși în studiu au avut un status de performanță ECOG 0 sau 1. Pacienților li s-a administrat tratament de întreținere până la progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost evaluate din momentul randomizării până la finalizarea tratamentului de primă linie (de inducție). În medie, pacienții au primit tratament de întreținere cu pemetrexed timp de 5 cicluri și de 3,5 cicluri cu placebo. Un număr total de 213 pacienții (48,3%) a terminat ≥ 6 cicluri, iar un total de 103 pacienții (23,4%) a terminat ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

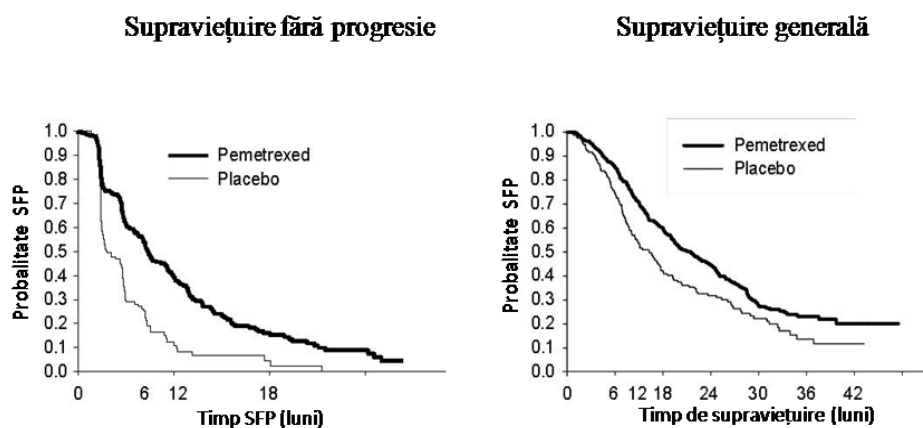
Studiul a îndeplinit criteriul de evaluare și a demonstrat o ameliorare statistic semnificativă a PFS în brațul pemetrexed față de brațul placebo (n = 581, subiecți evaluați independent, durata mediană de 4,0 luni și respectiv, 2,0 luni) (rata hazardului= 0,60, CI 95%=0,49 - 0,73, p < 0,00001). Evaluarea independentă a rezultatelor examenelor imagistice ale pacienților au confirmat constatările investigatorului în evaluarea PFS. Valoarea mediană a supraviețuirii generale la toți subiecții (n = 663) a fost de 13,4 luni pentru brațul pemetrexed și de 10,6 luni pentru brațul placebo, rata hazardului=0,79 (CI 95% = 0,65- 0,95, p = 0,01192).

În concordanță cu alte studii privind pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în raport de histologia NSCLC. La pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase (n = 430, subiecți evaluați independent) PFS mediană a fost de 4,4 luni pentru brațul pemetrexed și de 1,8 luni pentru brațul placebo, rata hazardului= 0,47 (CI 95%=0,37- 0,60, p= 0,00001). Mediana supraviețuirii generale (GS) la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase (n = 481) a fost de 15,5 luni pentru brațul pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul placebo, rata hazardului = 0,70 (CI 95%=0,56-0,88, p= 0,002). Incluzând faza de inducție, valoarea mediană a GS la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase, a fost de 18,6 luni pentru brațul pemetrexed și de 13,6 luni pentru brațul placebo, rata hazardului=0,71 (CI 95% = 0,56-0,88, p = 0,002).

Rezultatele PFS și GS la pacienții cu histologie cu celule scuamoase nu sugerează superioritatea pemetrexed față de placebo.

În cadrul subgrupurilor histologice, nu au fost remarcate diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed.

JMEN: Curba Kaplan Meier, a supraviețuirii fără progresie și a supraviețuirii generale, pemetrexed versus placebo la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule scuamoase:



PARAMOUNT

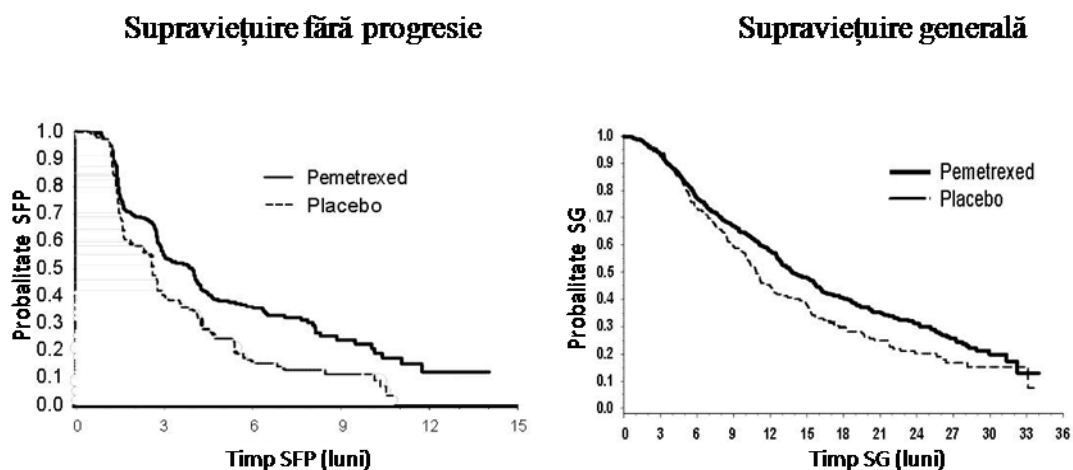
Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de fază III (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța continuării tratamentului de întreținere cu pemetrexed plus BSC (n = 359) cu eficacitatea și siguranța placebo plus BSC (n = 180) la pacienții cu NSCLC, avansat local (stadiul IIIB) sau metastazat (stadiul IV), altul decât cel cu histologie cu celule scuamoase, nu a

progresat după 4 cicluri de tratament în dublet cu pemetrexed combinat cu cisplatină. Dintre cei 939 de pacienți tratați prin inducție cu pemetrexed plus cisplatină, 539 de pacienți au fost selecționați aleator să li se administreze tratament de întreținere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienții randomizați, 44,9% au răspuns complet/parțial, iar la 51,9% boala s-a stabilizat la inducția de pemetrexed plus cisplatină. Pacienților randomizați la tratament de întreținere li s-a solicitat să aibă un status de performanță ECOG 0 sau 1. Timpul median de la inițierea tratamentului de inducție cu pemetrexed plus cisplatină la inițierea tratamentului de întreținere a fost de 2,96 luni atât în brațul pemetrexed, cât și în brațul placebo. Pacienților randomizați li s-a administrat tratament de întreținere până la progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost măsurate din momentul randomizării până după finalizarea tratamentului de primă linie (inducție). Pacienții au primit o medie de 4 cicluri de tratament cu pemetrexed și 4 cicluri de placebo. Un total de 169 de pacienți (47,1%) au terminat ≥ 6 cicluri de tratament de întreținere cu pemetrexed, reprezentând cel puțin 10 cicluri totale de pemetrexed.

Studiul a îndeplinit criteriul de evaluare și a demonstrat o ameliorare statistic semnificativă a PFS în brațul pemetrexed față de brațul placebo (n = 472, subiecți evaluați independent, durata mediană de 3,9 luni și respectiv, 2,6 luni) (rata hazardului = 0,64, CI 95% = 0,51-0,81, p = 0,0002). Evaluarea independentă a rezultatelor examenelor imagistice ale pacienților au confirmat constatările investigatorului în evaluarea PFS. La pacienții randomizați, valoarea mediană a PFS evaluată de investigator măsurată de la inițierea tratamentului de primă linie și constând în inducție de pemetrexed și cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru brațul pemetrexed și de 5,6 luni pentru brațul placebo (rata hazardului = 0,59; CI 95% = 0,47-0,74).

Ulterior inducției cu pemetrexed plus cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior celui placebo la GS (durata mediană de 13,9 luni față de 11,0 luni, rata hazardului=0,78, CI 95%=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul analizei supraviețuirii finale, în brațul pemetrexed, 28,7% dintre pacienți erau în viață sau nu mai erau monitorizați față de 21,7% în brațul placebo. Efectul relativ al pemetrexed a fost constant intern la nivel de subgrupuri (inclusiv stadiul bolii, răspunsul la inducție, ECOG PS, statutul de fumător, sex, histologie și vârstă) și similar celui observat în analizele nemodificate ale supraviețuirii generale și PFS. Ratele de supraviețuire în anul 1 și 2 la pacienții tratați cu pemetrexed au fost de 58% și, respectiv, de 32%, comparativ cu 45% și 21% la pacienții cu placebo. De la inițierea tratamentului de primă linie constând în inducție cu pemetrexed plus cisplatină, durata mediană GS la pacienți a fost de 16,9 luni pentru brațul pemetrexed și de 14,0 luni pentru brațul placebo (rata hazardului = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96). Procentul de pacienți care au primit tratament post studiu a fost de 64,3% pentru pemetrexed și de 71,7% pentru placebo.

PARAMOUNT: Curba Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (PFS) și a supraviețuirii generale (GS) pentru continuarea întreținerii cu pemetrexed față de placebo la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase (măsurată de la randomizare)



Profilul de siguranță al pemetrexed în tratamentul de întreținere din cele două studii, JMEN și PARAMOUNT, a fost similar.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu pemetrexed la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed după administrare ca monoterapie au fost evaluate la 426 de pacienți cu cancer cu diferite forme de tumori solide, în doze cuprinse între 0,2 și 838 mg/m² perfuzate în decurs de 10 minute. Pemetrexed a avut un volum de distribuție constant de 9 l/m². Studii *in vitro* au arătat că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 81%. În cazul insuficienței renale de diferite grade, această legătură nu a fost afectată în mod considerabil. Pemetrexed prezintă o metabolizare hepatică limitată. Pemetrexed este eliminat în principal prin urină, 70% până la 90% din doza administrată fiind regăsită nemodificată în urină în primele 24 de ore de la administrare. Studii *in vitro* au arătat că pemetrexed este secretat în mod activ pe cale OAT3 (transportorul organic anionic). Clearance-ul sistemic total al pemetrexed este de 91,8 ml/min, iar timpul de înjumătățire plasmatic este de 3,5 ore la pacienții cu funcție renală normală (clearance creatinină de 90 ml/min). Variabilitatea inter-pacienți este moderată, 19,3%. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (AUC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul ciclurilor de tratament multiple.

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influențate de administrarea concomitentă a cisplatinei. Suplimentarea cu acid folic administrat oral și cu vitamina B₁₂ administrată intramuscular nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea pemetrexed la femele gestante de șoareci a determinat scăderea viabilității și greutateii fetale, osificarea insuficientă a unor structuri scheletale și fantă palatină.

Administrarea pemetrexed la șoareci masculi a avut efect toxic asupra funcției de reproducere caracterizat prin reducerea ratei fertilității și atrofie testiculară. Într-un studiu efectuat pe câini beagle după administrarea pemetrexed în bolus intravenos timp de 9 luni, au fost observate modificări testiculare (degenerarea/necroza epiteliului seminifer). Faptul sugerează că pemetrexed poate să afecteze fertilitatea masculină. Fertilitatea la femele nu a fost investigată. Pemetrexed nu a demonstrat proprietăți mutagene nici la testul *in vitro* al aberațiilor cromozomice în celule ovariene ale hamsterului chinezesc, nici la testul Ames. Testul micronucleic *in vivo* la șoareci a demonstrat că pemetrexed este clastogen.

Nu au fost efectuate studii privind potențialul carcinogen al pemetrexed.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenți care conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția injectabilă Ringer. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, exceptând medicamentele menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă

Stabilitatea chimică și fizică pe durata utilizării soluției de pemetrexed reconstituite și perfuzabile a fost demonstrată pentru 24 de ore la o temperatură de 2°C - 8°C sau 15 - 25°C. Soluția reconstituită trebuie folosită imediat pentru prepararea soluției perfuzabile.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, responsabilitatea privind timpul și condițiile până la folosire revine utilizatorului și perioada de păstrare nu trebuie să depășească 24 de ore, la 2°C - 8°C sau 15°C - 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I, cu dop din cauciuc tip I clorobutil și sigiliu din aluminiu cu capac detașabil.

Flaconul este acoperit cu o folie de protecție din material plastic.

Fiecare flacon de 50 ml conține 500 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Cutie cu 1 flacon.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. Utilizați tehnici aseptice atât în timpul reconstituirii pemetrexed, cât și al diluării ulterioare a acestuia în vederea administrării prin perfuzie intravenoasă.
2. Calculați doza și numărul de flacoane CIAMBRA necesare. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita administrarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Reconstituiți un flacon de 500 mg cu 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluție care conține 25 mg/ml pemetrexed. Agitați ușor fiecare flacon până la dizolvarea completă a pulberii. Soluția rezultată este limpede, iar culoarea acesteia variază de la incolor la galben sau verde-galben fără ca acest lucru să afecteze calitatea produsului. pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 6,6 și 7,8. **Este necesară o diluare suplimentară.**
4. Volumul corespunzător de soluție pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare până la 100 ml, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, și administrată în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
5. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed, preparate conform instrucțiunilor de mai sus, sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie din policlorură de vinil căptușite cu poliolefină.

6. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie verificate vizual pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu trebuie administrată.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual va fi eliminat în conformitate cu normele locale.

Precauții pentru preparare și administrare:

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1055/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 Decembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c, alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare acestea publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CIAMBRA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire fiecare flacon conține pemetrexed 25 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Manitol (E421), acid clorhidric, hidroxid de sodiu (vezi prospectul pentru mai multe informații).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT)NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A REZIDUURILOR PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1055/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CIAMBRA 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CIAMBRA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CIAMBRA 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire fiecare flacon conține 25 mg/ml de pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Manitol (E421), acid clorhidric, hidroxid de sodiu (vezi prospectul pentru mai multe informații).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. METODA ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(ALTE) ATENȚIONARE(ATENȚIONĂRI) SPECIALE, DACĂ ESTE CAZUL

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A REZIDUURILOR PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1055/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CIAMBRA 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}

SN: {număr}

NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CIAMBRA 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pemetrexed

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

500 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECT

Prospect: Informații pentru utilizator

CIAMBRA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție peruzabilă CIAMBRA 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție peruzabilă

pemetrexed

Citiți cu atenție și cu atenție acest prospect înainte de a se începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CIAMBRA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CIAMBRA
3. Cum să utilizați CIAMBRA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CIAMBRA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CIAMBRA și pentru ce se utilizează

CIAMBRA este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

CIAMBRA se administrează în asociere cu cisplatină, alt medicament antineoplazic, ca tratament pentru mezoteliom pleural malign, o formă de cancer care afectează învelișul plămânului, la pacienții la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

CIAMBRA se administrează, de asemenea, în asociere cu cisplatină, ca tratament de primă intenție la pacienții cu cancer pulmonar în stadiu avansat.

CIAMBRA poate fi prescris dacă aveți cancer pulmonar în stadiu avansat, în cazul în care boala dumneavoastră a răspuns la tratament sau aceasta rămâne în mare parte neschimbată după chimioterapia inițială.

CIAMBRA este, de asemenea, administrat ca tratament pentru pacienții cu cancer în stadiu avansat a căror boală a progresat după ce s-a utilizat inițial alt tip de chimioterapie.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CIAMBRA

Nu utilizați CIAMBRA

- dacă sunteți alergic la pemetrexed sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă alăptați; trebuie să întrerupeți alăptarea pe durata tratamentului cu CIAMBRA.
- dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să fiți vaccinat împotriva febrei galbene.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați CIAMBRA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți sau ați avut probleme cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistului spitalului deoarece este posibil să nu suportați tratamentul cu CIAMBRA.

Înainte fiecărei perfuzii, vi se vor recolta probe sanguine pentru a se evalua dacă funcția renală și cea hepatică sunt satisfăcătoare și pentru a verifica dacă aveți suficiente celule roșii pentru a vi se administra CIAMBRA. În funcție de starea dumneavoastră generală și dacă numărul celulelor sanguine este prea mic, medicul poate decide modificarea dozei sau amânarea tratamentului. De asemenea, dacă vi se administrează și cisplatină, medicul dumneavoastră se va asigura că sunteți corespunzător hidratat(ă) și că primiți tratamentul adecvat înainte și după administrarea cisplatinei pentru a preveni vărsăturile.

Dacă ați făcut sau faceți radioterapie, spuneți acest fapt medicului dumneavoastră, deoarece CIAMBRA poate determina reacții post-iradiere precoce sau tardive.

Dacă ați fost vaccinat(ă) recent, spuneți acest fapt medicului dumneavoastră, deoarece asocierea unui vaccin cu CIAMBRA poate avea consecințe negative.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o boală de inimă sau dacă aveți antecedente cardiace.

Dacă aveți o acumulare de lichid în jurul plămânilor, medicul dumneavoastră poate decide eliminarea fluidului înainte de a vi se administra CIAMBRA.

Copii și adolescenți

Utilizarea CIAMBRA la copii și adolescenți nu este relevantă.

CIAMBRA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați orice medicament pentru durere sau inflamații (umflături), cum sunt medicamentele denumite „antiinflamatoare nesteroidiene” (AINS), inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală (cum este ibuprofen). Există mai multe tipuri de AINS cu durată de acțiune diferită. Medicul dumneavoastră vă va recomanda medicamentele pe care le puteți lua și când le puteți lua, în funcție de data planificată a perfuziei dumneavoastră și/sau starea funcției dumneavoastră renale. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul sau farmacistul dacă vreunul dintre medicamentele dumneavoastră este un AINS.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului spitalului dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, **adresați-vă medicului.** Pe durata sarcinii, utilizarea CIAMBRA trebuie evitată. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării CIAMBRA în timpul sarcinii. Femeile trebuie să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu CIAMBRA.

Alăptarea

Dacă alăptați, spuneți acest lucru medicului dumneavoastră. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu CIAMBRA.

Fertilitate

Bărbații sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului cu CIAMBRA și timp de până la 6 luni după acesta. Dacă doriți să aveți un copil în timpul tratamentului sau în interval de 6 luni de la administrarea tratamentului, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau al farmacistului. Ar putea fi necesar să solicitați consiliere privind conservarea spermei înainte de a începe tratamentul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CIAMBRA poate da senzația de oboseală. Fiți atent(ă) când conduceți un vehicul sau folosiți utilaje.

CIAMBRA conține sodiu

CIAMBRA 100 mg conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

CIAMBRA 500 mg conține 54 mg sodiu (componenta principală a sării de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 2,7% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați CIAMBRA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 500 miligrame CIAMBRA pe fiecare metru pătrat al suprafeței corpului dumneavoastră. Pentru a calcula suprafața corporală vi se măsoară înălțimea și greutatea. Medicul dumneavoastră va utiliza această arie a suprafeței corporale pentru a calcula doza potrivită pentru dumneavoastră. Doza poate fi ajustată sau tratamentul poate fi amânat în funcție de numărul de celule sanguine și de starea dumneavoastră generală. Înainte de a vă administra perfuzia, farmacistul din spital, asistenta medicală sau medicul va amesteca pulberea de CIAMBRA cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

CIAMBRA vi se administrează întotdeauna prin perfuzie intravenoasă. Perfuzia va dura aproximativ 10 minute.

Când CIAMBRA este utilizată în asociere cu cisplatină:

Medicul sau farmacistul spitalului va calcula doza de care aveți nevoie pe baza înălțimii și greutatei dumneavoastră. Cisplatină vi se administrează tot prin perfuzie intravenoasă, după aproximativ 30 de minute de la terminarea perfuziei cu CIAMBRA. Perfuzia cu cisplatină durează aproximativ 2 ore.

În mod obișnuit, perfuzia vi se administrează o dată la 3 săptămâni.

Medicamente suplimentare:

Corticosteroizi: medicul dumneavoastră vă va prescrie comprimate de corticosteroizi (echivalând cu 4 miligrame de dexametazonă, de două ori pe zi) pe care trebuie să le luați în preziua, în ziua administrării CIAMBRA și în ziua ulterioară tratamentului. Medicamentul vă este prescris pentru a reduce frecvența și gravitatea reacțiilor cutanate pe care le puteți manifesta în cursul tratamentului antineoplazic.

Suplimentarea cu vitamine: medicul dumneavoastră vă va prescrie acid folic oral (o vitamină) sau multivitamine care conțin acid folic (de la 350 la 1000 micrograme) pe care trebuie să le luați o dată pe zi pe tot parcursul tratamentului cu CIAMBRA. Trebuie să luați cel puțin 5 doze în cursul celor șapte zile anterioare primei doze de CIAMBRA. Trebuie să luați în continuare acid folic timp de 21 de zile de la ultima doză de CIAMBRA. De asemenea, vi se va administra o injecție cu vitamina B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna anterioară administrării CIAMBRA și ulterior, timp de aproximativ 9 săptămâni (echivalând cu 3 cure de tratament cu CIAMBRA). Vitamina B₁₂ și acidul folic vi se administrează pentru a reduce posibilul efect toxic al tratamentului antineoplazic.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții:

- Febră sau infecție: dacă aveți temperatura de 38°C sau mai mare, dacă transpirați sau prezentați alte semne de infecție (deoarece ați putea avea mai puține leucocite decât este normal). Infecția (sepsis) poate fi gravă și poate conduce la deces.
- Dacă începeți să simțiți dureri toracice sau aveți puls rapid.
- Dacă aveți dureri, roșeață, umflături sau leziuni în gură.
- Reacție alergică: dacă vă apar erupții pe piele/aveți senzații de arsură sau de înțepături sau febră. Rar, reacțiile pe piele pot fi grave și pot conduce la deces.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră, dacă prezentați erupție pe piele gravă, mâncărime sau vezicule (sindromul Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică).
- Dacă aveți senzația de oboseală sau de slăbiciune, dacă respirația vi se îngreunează ușor sau dacă sunteți palid(ă) (deoarece ați putea avea mai puține celule roșii decât este normal).
- Dacă aveți sângerări ale gingiilor, nasului sau gurii sau orice ale sângerări care nu se opresc, urină de culoare roșie sau roz, vânătăi neașteptate (deoarece ați putea avea mai puține trombocite decât este normal).
- Dacă aveți brusc senzația de lipsă de aer, durere intensă în piept sau tuse cu expectorații cu sânge (pot indica un cheag de sânge în vasele pulmonare).

Reacțiile adverse ale CIAMBRA pot fi:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Număr scăzut de celule albe în sânge
Nivel scăzut de hemoglobină (anemie)
Număr scăzut de trombocite
Diaree
Vărsături
Durere, roșeață, umflături sau leziuni în gură
Greață
Pierderea poftei de mâncare
Oboseală (slăbiciune)
Iritații ale pielii
Căderea părului
Constipație
Pierderea sensibilității
Rinichi: teste sanguine neobișnuite

Frecvente (pot afecta de la 1 la 10 persoane)

Reacție alergică: iritații ale pielii/senzație de arsură sau de înțepături
Infecție, inclusiv sepsis
Febră
Deshidratare
Insuficiență renală
Iritații ale pielii și mâncărime
Dureri în piept
Slăbiciune musculară
Conjunctivită (inflamație a ochiului)

Disconfort gastric
Dureri abdominale
Tulburare a gustului
Ficat: teste sanguine neobișnuite
Lăcrimarea ochilor
Creșterea pigmentării la nivelul pielii

Mai puțin frecvente (pot afecta de la 1 la 100 persoane)

Insuficiență renală acută
Puls rapid
Inflamația mucoasei esofagiene a apărut în timpul tratamentului cu CIAMBRA/radioterapiei.
Colită (inflamația mucoasei intestinului gros, care poate fi însoțită de hemoragie intestinală sau rectală)
Pneumonită interstițială (cicatrizarea sacilor de aer ai plămânilor)
Edeme (lichid în exces în țesuturi, provocând apariția umflăturilor)
În timpul tratamentului cu CIAMBRA, de obicei, în asociere cu un alt tratament antineoplazic, unii pacienți au prezentat infarct miocardic, accident vascular cerebral sau „mini-accident vascular cerebral”.
Pancitopenie – o combinație de număr scăzut de leucocite, hematii și trombocite.
Pneumonia postiradiere (cicatrizarea sacilor de aer ai plămânilor asociată radioterapiei) poate să apară la pacienții supuși la radioterapie fie înainte, fie în timpul sau după tratamentul cu CIAMBRA.
Au fost raportate cazuri de durere la nivelul extremităților, de temperatură scăzută și decolorare a tegumentelor.
Cheaguri de sânge în vasele sanguine pulmonare (embolie pulmonară)

Rare (pot afecta de la 1 la 1000 persoane)

Reapariția leziunilor postiradiere (erupție pe piele asemănătoare arsurii solare) poate surveni după câteva zile sau chiar ani, pe o piele care a fost expusă la radioterapie.
Boli buloase (boli ale pielii caracterizate prin vezicule), inclusiv sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică
Anemie hemolitică autoimună (anemie datorată distrugerii mediate imunologic a globulelor roșii)
Hepatită (inflamația ficatului)
Șoc anafilactic (reacție alergică gravă)

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Inflamarea membrelor inferioare cu durere și înroșire.
Creșterea cantității de urină eliminate
Sete și creșterea consumului de apă
Hipernatremie – concentrații crescute de sodiu în sânge
Inflamație la nivelul pielii, în special a membrelor inferioare cu edemație, durere și înroșire.

Este posibil să prezentați oricare dintre aceste simptome și/sau boli. Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră imediat ce vă confrunțați cu oricare dintre aceste reacții adverse.

Dacă vă îngrijorează una sau mai multe reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CIAMBRA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP.
Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Stabilitatea chimică și fizică pe durata utilizării soluției de pemetrexed reconstituite și perfuzabile a fost demonstrată pentru 24 de ore la o temperatură de 2°C - 8°C sau 15 - 25°C. Soluția reconstituită trebuie folosită imediat pentru prepararea soluției perfuzabile.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, responsabilitatea privind timpul și condițiile până la folosire revine utilizatorului și perioada de păstrare nu trebuie să depășească 24 de ore, la o temperatură de la 2°C - 8°C sau 15°C - 25°C.

Acest medicament este de unică utilizare. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CIAMBRA

Substanța activă este pemetrexed.

CIAMBRA 100 mg: fiecare flacon conține pemetrexed 100 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

CIAMBRA 500 mg: fiecare flacon conține pemetrexed 500 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire, soluția conține 25 mg/ml de pemetrexed. Înainte de administrare, soluția trebuie diluată suplimentar de cadrele medicale.

Celelalte componente sunt: manitol (E421), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (vezi pct. 2 „CIAMBRA conține sodiu”).

Cum arată CIAMBRA și conținutul ambalajului

CIAMBRA este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, în flacon. Este o pulbere liofilizată albă spre aproape albă.

Fiecare cutie de CIAMBRA conține un flacon de sticlă tip I de CIAMBRA, cu dop din cauciuc tip I din clorobutil și sigiliu din aluminiu cu capac detașabil, acoperit cu o folie de protecție din material plastic.

Flaconul conține pemetrexed 100 mg sau 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Cutie cu 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxemburg

Fabricant:

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 36
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
LIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

Instrucțiuni de utilizare, manipulare și de eliminare a reziduurilor

1. Utilizați tehnici aseptice atât în timpul reconstituirii pemetrexed, cât și al diluării ulterioare a acestuia în vederea administrării prin perfuzie intravenoasă.
 2. Calculați doza și numărul de flacoane CIAMBRA necesare. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita administrarea cantității înscrise pe etichetă.
 3. CIAMBRA 100 mg:
Reconstituiți fiecare flacon de 100 mg cu 4,2 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, rezultând o soluție care conține 25 mg/ml de pemetrexed.
 - CIAMBRA 500 mg:
Reconstituiți fiecare flacon de 500 mg cu 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, rezultând o soluție care conține 25 mg/ml de pemetrexed.
- Agitați ușor fiecare flacon până la dizolvarea completă a pulberii. Soluția rezultată este limpede, iar culoarea acesteia variază de la incoloră, la galben sau verde-galben, fără ca acest lucru să afecteze calitatea produsului. pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 6,6 - 7,8. **Este necesară o diluare suplimentară.**
4. Volumul corespunzător de soluție pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare până la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, și administrată în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
 5. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed, preparate conform instrucțiunilor de mai sus, sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie din clorură de polivinil căptușite cu poliolefină. Pemetrexed este incompatibil cu solvenți care conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția injectabilă Ringer.
 6. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie verificate vizual pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu trebuie administrată.
 7. Soluțiile de pemetrexed sunt de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual va fi eliminat în conformitate cu normele locale.

Precauții pentru preparare și administrare: similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluției perfuzabile de pemetrexed va fi efectuată cu atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundant pielea cu apă și săpun. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundant cu apă. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific în cazul extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru pemetrexed, concluziile Comitetului pentru evaluarea medicamentelor de uz uman (CHMP) sunt următoarele:

În timpul revizuirii periodice de reglementare a utilizării pemetrexed, au fost descrise un număr de cazuri care au prezentat tulburări de pigmentare, fiind clasificate ca apariție frecventă. În datele din documentația inițială au fost identificate 141 de cazuri ce au prezentat tulburări de pigmentare, cum sunt: hiperpigmentarea (n=48) și tulburări de pigmentare NEC (neclasificabile în altă categorie) (n=80) corespunzând în cele mai multe cazuri unei pigmentări de culoare brun spre negru sau pigmentare accentuată, de asemenea fiind descrise un număr de cazuri la care reacțiile s-au remis o dată cu întreruperea medicației (de-challenge) și au reapărut la reintroducerea medicației (re-challenge). De asemenea, date rezultate dintr-un studiu clinic susțin acest lucru. În concluzie, există dovezi suficiente care sugerează o legătură causală între pemetrexed și hiperpigmentare. Paragraful 4.8 din RCP se actualizează conform, împreună cu modificările subsecvente din Prospectul medicamentului.

Au fost raportate un număr de cazuri de apariție a celulitei, pseudoceulitei, dermatitei și dermo-hipodermitei, cu frecvență necunoscută. Din datele inițiale, au fost identificate 91 de cazuri de celulită, 42 de dermatită, 13 cazuri de dermo-hipodermită, și 3 cazuri de pseudoceulită. Ca urmare, există o evidență clară care sugerează o relație causală între administrarea de pemetrexed și afecțiunile de natura infecțioasă sau ne-infecțioasă ale dermului, hipodermului și/sau țesutului subcutanat, incluzând dermo-hipodermita acută bacteriană, celulita, pseudoceulita sau dermatita. Punctul 4.8 din RCP se actualizează corespunzător, o dată cu actualizarea ulterioară a Prospectului pentru pacient.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru pemetrexed, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin pemetrexed este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS.