

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

CIAMBRA 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere 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 până la aproape albă.

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

Osmolalitatea 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, altul decât cel cu celule mici, în stadiul local 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, altul decât cel cu celule mici, în stadiul local 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, altul decât cel cu celule mici, în stadiul local 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/m<sup>2</sup> de arie a suprafeței corporale (BSA - body surface area), 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/m<sup>2</sup> 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. Pacienților li se va administra tratament antiemetic corespunzător și hidratare adecvată înainte și/sau după administrarea cisplatinei (pentru recomandări specifice pentru administrarea dozelor, vezi, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină).

### 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/m<sup>2</sup> BSA, administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

### Pre-medicație

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

De asemenea, pentru a reduce toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimente cu vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să utilizeze zilnic, pe cale orală, acid folic sau multivitamine conținând acid folic (de la 350 la 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare administrării primei doze de pemetrexed, pacienții trebuie să utilizeze cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea de acid folic va continua pe toată durata terapiei și timp de 21 de zile de la utilizarea ultimei doze de pemetrexed. De asemenea, în săptămâna anterioară administrării primei doze pemetrexed și ulterior, o dată la trei cicluri, pacienților li se va administra vitamina B<sub>12</sub> (1000 micrograme) prin injecție intramusculară. Următoarele injecții cu vitamina B<sub>12</sub> 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 - white cell count) 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 (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.

Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat aminotransferaza (AST sau TGO) și alanin aminotransferaza (ALT sau TGP) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Valori ale FA, AST și ALT  $\leq 5$  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.

<b>Tabel 1 – Tabel privind ajustarea dozei de CIAMBRA (ca monoterapie sau în asociere) și de cisplatină – toxicitate hematologică</b>	
Limita minimă NAN $< 500$ /mm <sup>3</sup> și numărul minim de trombocite $\geq 50000$ /mm <sup>3</sup>	75% din doza anterioară (atât doza de CIAMBRA cât și doza de cisplatină)

Numărul minim de trombocite <math><50000/\text{mm}^3</math>, indiferent de limita minimă NAN	75% din doza anterioară (atât doza de CIAMBRA cât și doza de cisplatină)
Numărul minim de trombocite <math><50000/\text{mm}^3</math> cu sângerare <sup>a</sup> , indiferent de limita minimă NAN	50% din doza anterioară (atât doza de CIAMBRA cât și doza de cisplatină)

<sup>a</sup> Criteriul este conform definiției standard a sângerării de grad  $\geq 2$  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.

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

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

<sup>b</sup> Excluzând neurotoxicitatea

În cazul neurotoxicității, ajustarea recomandată a dozei de CIAMBRA și de cisplatină este prezentată în Tabelul 3. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul dezvoltă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

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

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

Tratamentul cu 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.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *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  $\geq 45$  ml/min nu au necesitat alte ajustări ale dozei față de cele recomandate celorlalți pacienți. Întrucât nu sunt disponibile 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 valorile AST (TGO), ALT (TGP) sau bilirubinei totale și administrarea de 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

CIAMBRA este pentru administrare intravenoasă. CIAMBRA trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

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

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, deprimarea măduvei osoase este indicator de toxicitate limitantă a dozei. Pe durata tratamentului, pacienții vor fi monitorizați pentru simptome de deprimare a măduvei osoase și nu li se va administra pemetrexed până când NAN nu revine la  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar numărul trombocitelor la  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Doza din ciclurile următoare va fi ajustată în funcție de valoarea minimă a NAN, 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 B<sub>12</sub>. În consecință, pacienții tratați cu pemetrexed vor fi instruiți să utilizeze acid folic și vitamina B<sub>12</sub> ca măsură profilactică de reducere a toxicității induse de tratament (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate au fost raportate la pacienții care nu au utilizat 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 utilizeze 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 medicamentelor AINS cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit 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 arterială 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 acumulărilor anormale de lichide în spațiile extracelulare și extravasculare, cum sunt 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 plasmatic normalizate cu doza sau clearance-ul pemetrexed, comparativ cu pacienții care nu prezintă colecții lichidiene. Ca urmare, drenarea colecției din spațiile extracelulare și extravasculare trebuie luată în considerare, dar aceasta poate să nu fie necesară.

Au fost constatate cazuri de deshidratare severă determinate de toxicitatea gastrointestinală a pemetrexed administrat în asociere cu cisplatina. În consecință, pacienților li se va administra 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).

Imunodeprimarea 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 ducă 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 alte substanțe radiosensibilizante vor fi administrate cu prudență.

Cazuri de reparație a efectelor iradierii 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) per 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 exemplu, aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși de platină, ciclosporină) poate duce la întârzierea eliminării pemetrexed. Aceste administrări concomitente vor fi efectuate cu prudență. Dacă este cazul, clearance-ul creatininei va fi atent monitorizat.

Administrarea concomitentă a altor substanțe excretate tubular (de exemplu, probenecid, penicilină) poate duce la întârzierea eliminării pemetrexed. Administrarea concomitentă a acestor medicamente cu pemetrexed trebuie efectuată cu prudență. Dacă este cazul, clearance-ul creatininei va fi atent monitorizat.

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

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de la 45 la 79 ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de exemplu, 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 medicamente AINS cu timp de înjumătățire prelungit, cum este piroxicam sau rofecoxib, administrarea concomitentă a acestora cu pemetrexed la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la 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 mielodeprimarea 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 Raportului Internațional Normalizat (INR), 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 vaccinul împotriva febrei galbene, a cărui utilizare concomitentă este contraindicată): risc de afecțiune sistemică, posibil letală. Riscul este mărit la pacienții care sunt deja imunodeprimați din cauza afecțiunii subiacente. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă există (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/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 procreze în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Se recomandă măsuri contraceptive sau abținerea.

#### Sarcina

Nu sunt disponibile 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 la sugari 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 ducă 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**

Pemetrexed poate avea influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de pemetrexed poate să apară fatigabilitate (vezi pct. 4.8).

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

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe. Pentru clasificarea frecvenței se utilizează următoarea convenție:

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



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

<b>Aparate, sisteme și organe (MedDRA)</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
Infecții și infestări	Infecție <sup>a</sup> Faringită	Sepsis <sup>b</sup>			Dermo-hipodermită	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Scădere a valorii hemoglobinei	Neutropenie febrilă Scădere a numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imun		Reacție alergică/hipersensibilitate		Șoc anafilactic		
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos		Tulburări ale gustului Neuropatie periferică motorie Neuropatie periferică senzitivă Amețeală	Accident vascular cerebral Accident vascular ischemic tranzitor Hemoragie intracraniană			
Tulburări oculare		Conjunctivită Xeroftalmie Secreție lacrimală crescută Keratoconjunctivită uscată Edem periorbital Afectare a suprafeței oculare				
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Angină pectorală Infarct miocardic			

			Boală coronariană Aritmie supraventriculară			
Tulburări vasculare			Ischemie periferică <sup>c</sup>			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară Pneumonie interstițială <sup>bd</sup>			
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diaree Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie gastrointestinală Perforație intestinală Esofagită Colită <sup>e</sup>			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor ALT (TGP) Creștere a valorilor AST (TGO)		Hepatită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eritem polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necroliză epidermică toxică <sup>b</sup> Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos <sup>f</sup> Pseudocelulită Dermatită Eczemă Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei <sup>e</sup>	Insuficiență renală Scădere a ratei de filtrare glomerulară				Diabet insipid nefrogen  Necroză tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului	Fatigabilitate	Febră Durere Edem				

de administrare		Dureri toracice Inflamație a mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamyltransferazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen de reparație a efectelor iradierii		

<sup>a</sup> cu sau fără neutropenie

<sup>b</sup> letală, în unele cazuri

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

<sup>d</sup> cu insuficiență respiratorie

<sup>e</sup> observată doar în cazul administrării în asociere cu cisplatină

<sup>f</sup> în principal ale membrilor superioare

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj raportate includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzorială și erupție cutanată. Complicațiile anticipate ale supradozajului includ supresie a 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 abordarea terapeutică a 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-poliglutamant-sintetază. Formele poliglutamant 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 substanței active 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 cărora li s-a administrat monoterapie cu cisplatină.

Pe durata studiului, tratamentul pacienților a fost suplimentat cu doze mici de acid folic și vitamina B<sub>12</sub>, 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 (randomizați și tratați). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienții care au utilizat suplimente cu acid folic și vitamina B<sub>12</sub> pe întreaga durată a tratamentului de studiu (suplimentare completă). Rezultatele analizelor eficacității sunt rezumate în tabelul de mai jos:

#### **Eficacitatea pemetrexed plus cisplatină versus cisplatină în mezoteliomul pleural malign**

Parametru de eficacitate	Pacienți randomizați și tratați		Pacienți cu suplimentare completă	
	pemetrexed/ cisplatină (N = 226)	cisplatină (N = 222)	pemetrexed/ cisplatină (N = 168)	cisplatină (N = 163)
Supraviețuirea generală mediană (luni) (ÎI 95%)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Valoare p Log Rank*	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (ÎI95% )	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) (ÎI95% )	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** (ÎI 95%)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Valoarea p testul exact Fisher*	< 0,001		< 0,001	

Abreviere: ÎI = interval de încredere

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

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

Ameliorarea statistic semnificativă a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee), asociate mezoteliomului pleural malign în brațul de tratament cu pemetrexed/cisplatină (212 pacienți) față de brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți) a fost demonstrată 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 de tratament cu 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/m<sup>2</sup> a fost studiată la 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, în stadiul 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 (ITT) 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, RR ajustat = 0,78; ÎI 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, RR ajustat = 1,56; ÎI 95% = 1,08-2,26, p = 0,018). În cadrul subgrupelor 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 versus docetaxel la populația cu NSCLC în intenție de tratament**

	<b>Pemetrexed</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Timpi de supraviețuire (luni)</b>	(n=283)	(n=288)
<input type="checkbox"/> Median (m)	8,3	7,9
<input type="checkbox"/> ÎI 95 % pentru valoarea mediană	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
<input type="checkbox"/> RR		0,99
<input type="checkbox"/> ÎI 95% pentru RR		(0,82-1,20)
<input type="checkbox"/> Valoare p de non-inferioritate (RR)		0,226
<b>Supraviețuire fără progresie (luni)</b>	(n=283)	(n=288)
<input type="checkbox"/> Median		2,9
<input type="checkbox"/> RR (ÎI 95%)		2,90
<b>Timpi până la eșecul tratamentului (TET – luni)</b>	(n=283)	(n=288)
<input type="checkbox"/> Median	2,3	2,1
<input type="checkbox"/> RR (ÎI 95 %)		0,84 (0,71-0,997)
<b>Răspuns (n: calificat pentru răspuns)</b>	(n=264)	(n=274)
<input type="checkbox"/> Rata de răspuns (%) (ÎI 95%)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
<input type="checkbox"/> Boală stabilă (%)	45,8	46,4

Abrevieri: ÎI=interval de încredere; RR=risc relativ; 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 NSCLC, în stadiul local avansat sau metastazat (stadiul III sau IV), a evidențiat că pemetrexed plus cisplatină (populație ITT n = 862) a îndeplinit criteriul principal și a prezentat o eficacitate similară din punct de vedere clinic cu a gemcitabinei plus cisplatină (ITT n = 863) în supraviețuirea generală (risc relativ ajustat 0,94; ÎI 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 (SFP) și rata de răspuns generală au fost similare în ambele brațe de tratament: valoarea mediană a SFP a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină, față de 5,1 luni pentru gemcitabină plus cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; ÎI 95% = 0,94-1,15), iar rata generală de răspuns a fost de 30,6% (ÎI 95%=27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (ÎI 95% = 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele privind SFP au fost confirmate parțial de o evaluare independentă (pentru evaluare, au fost selecționați aleator 400/1725 pacienți).

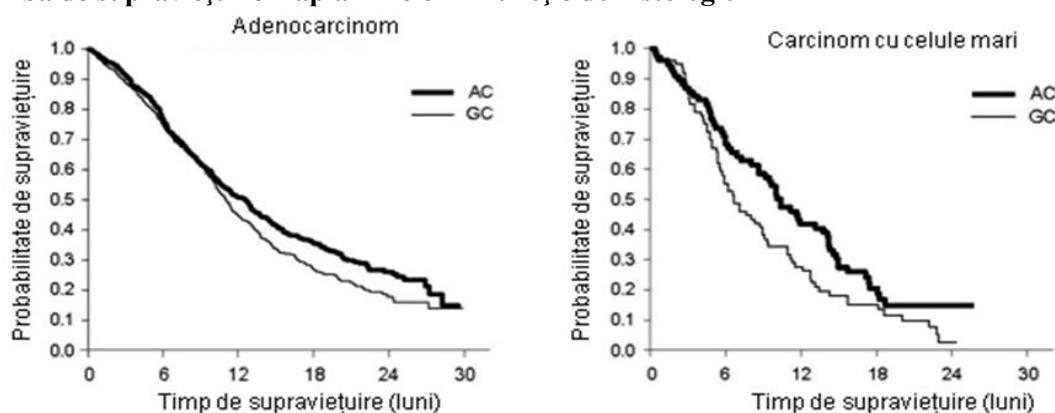
Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a demonstrat diferențe relevante clinic în supraviețuire în funcție de histologie, vezi tabelul de mai jos.

**Eficacitatea pemetrexed + cisplatină versus 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 (Î 95%)				Risc relativ ajustat (HR) (Î 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 <sup>a</sup> (0,84–1,05)	0,259
Adenocarcinom (N = 847)	12,6 (10,7–13,6)	N = 436	10,9 (10,2–11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Celule mari (N = 153)	10,4 (8,6–14,1)	N = 76	6,7 (5,5–9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Altele (N = 252)	8,6 (6,8–10,2)	N = 106	9,2 (8,1–10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Celule scuamoase (N = 473)	9,4 (8,4–10,2)	N = 244	10,8 (9,5–12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Abrevieri: Î = interval de încredere; ITT = în intenție de tratament; N = dimensiunea populației totale.  
<sup>a</sup>Non-inferioritate statistic semnificativă, cu întregul interval de încredere pentru RR 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 eritrocitară (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 NSCLC, în stadiul 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 urmat tratament de întreținere cu pemetrexed timp de 5 cicluri sau li s-a administrat placebo timp de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) a terminat  $\geq 6$  cicluri, iar un total de 103 pacienți (23,4%) a terminat  $\geq 10$  cicluri de tratament cu pemetrexed.

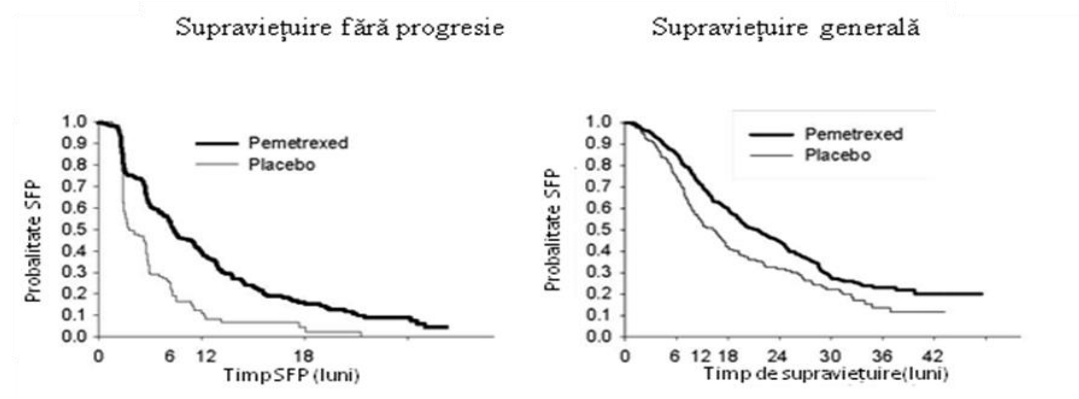
Studiul a îndeplinit criteriul de evaluare și a demonstrat o ameliorare statistic semnificativă a SFP în brațul cu administrare de pemetrexed, față de brațul cu administrare de placebo (n = 581, subiecți evaluați independent, durata mediană de 4,0 luni și respectiv, 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, ÎI 95% = 0,49-0,73, p < 0,00001). Evaluarea independentă a rezultatelor examenelor imagistice ale pacienților au confirmat constatările investigatorului în evaluarea SFP. Valoarea mediană a supraviețuirii generale la toți subiecții (n = 663) a fost de 13,4 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 10,6 luni pentru brațul cu administrare de placebo, risc relativ = 0,79 (ÎI 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 funcție de histologia NSCLC. La pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase (n = 430, subiecți evaluați independent) SFP mediană a fost de 4,4 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 1,8 luni pentru brațul cu administrare de placebo, risc relativ = 0,47 (ÎI 95% = 0,37-0,60, p = 0,00001). Mediana supraviețuirii generale (SG) la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase (n = 481) a fost de 15,5 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu administrare de placebo, risc relativ = 0,70 (ÎI 95% = 0,56-0,88, p = 0,002). Incluzând faza de inducție, valoarea mediană a SG la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase a fost de 18,6 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 13,6 luni pentru brațul cu administrare de placebo, risc relativ = 0,71 (ÎI 95% = 0,56-0,88, p = 0,002).

Rezultatele SFP și SG 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 =

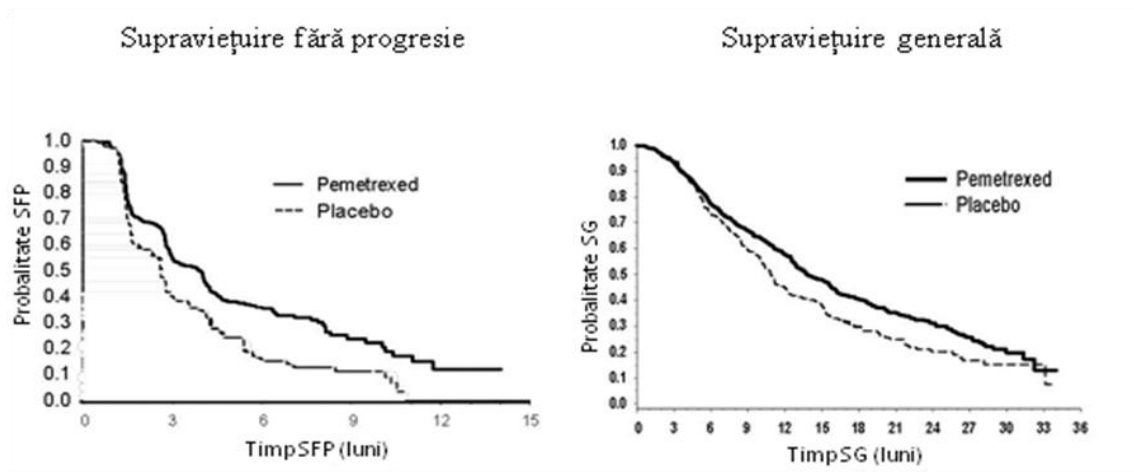
359) cu eficacitatea și siguranța placebo plus BSC (n = 180) la pacienții cu NSCLC, avansat local (stadiul IIIB) sau metastazat (stadiul IV), altul decât cel cu histologie cu celule scuamoase, nu a progresat după 4 cicluri de tratament în dublet cu pemetrexed combinat cu cisplatină. Dintre cei 939 de 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 cu administrare de pemetrexed, cât și în brațul cu administrare de 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). Pacienților li s-au administrat în medie 4 cicluri de tratament cu pemetrexed și 4 cicluri cu administrare de placebo. Un total de 169 de pacienți (47,1%) au terminat  $\geq 6$  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 SFP în brațul cu administrare de pemetrexed față de brațul cu administrare de placebo (n = 472, subiecți evaluați independent, durata mediană de 3,9 luni și respectiv, 2,6 luni) (risc relativ = 0,64, ÎI 95% = 0,51-0,81, p = 0,0002). Evaluarea independentă a rezultatelor examenelor imagistice ale pacienților au confirmat constatările investigatorului în evaluarea SFP. La pacienții randomizați, valoarea mediană a SFP 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 cu administrare de pemetrexed și de 5,6 luni pentru brațul cu administrare de placebo (risc relativ = 0,59; ÎI 95% = 0,47-0,74).

Ulterior inducției cu pemetrexed plus cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior celui placebo în ceea ce privește SG (durata mediană de 13,9 luni față de 11,0 luni, risc relativ=0,78, ÎI 95%=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul analizei supraviețuirii finale, în brațul cu administrare de pemetrexed, 28,7% dintre pacienți erau în viață sau nu mai erau monitorizați față de 21,7% în brațul cu administrare de 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 SFP. 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 la care s-a administrat placebo. De la inițierea tratamentului de primă linie constând în inducție cu pemetrexed plus cisplatină, durata mediană SG la pacienți a fost de 16,9 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 14,0 luni pentru brațul cu administrarea de placebo (risc relativ = 0,78, ÎI 95% = 0,64-0,96). Procentul de pacienți cărora li s-a administrat tratament post studiu a fost de 64,3% pentru pemetrexed și de 71,7% pentru placebo.

**PARAMOUNT: Curba Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru continuarea tratamentului de întreținere cu pemetrexed față de administrarea 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 medicamentul de referință care conține pemetrexed la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 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/m<sup>2</sup>, perfuzate în decurs de 10 minute. Pemetrexed a avut un volum de distribuție constant de 9 l/m<sup>2</sup>. 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 capacitate de legare 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 (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul ciclurilor de tratament repetate.

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influențate de administrarea concomitentă a cisplatinii. Suplemtarea cu acid folic administrat oral și cu vitamina B<sub>12</sub> administrată intramuscular nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea pemetrexed la femele gestante de șoareci a determinat scăderea viabilității și greutatea 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 atrofiie testiculară. Într-un studiu efectuat la câini Beagle după administrarea pemetrexed în bolus intravenos timp de 9 luni, au fost observate modificări testiculare (degenerarea/necroza epiteliului seminifer). Constatarea 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 micronucleilor *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 perfuzabilă Ringer lactat și soluția perfuzabilă 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 perfuzabile de pemetrexed a fost demonstrată pentru 24 de ore la o temperatură de 2°C - 8°C sau 15 - 25°C. Soluția reconstituită trebuie utilizată 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 utilizare 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**

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 clorobutilic tip I 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. Se vor utiliza tehnici aseptice atât în timpul reconstituirii pemetrexed, cât și al diluării ulterioare a acestuia în vederea administrării prin perfuzie intravenoasă.
2. Se calculează doza și numărul de flacoane CIAMBRA necesare. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed, pentru a facilita administrarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Se reconstituie 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. Se agită ușor

fiecare flacon până la dizolvarea completă a pulberii. Soluția rezultată este limpede, iar culoarea acesteia variază de la incolor până la galben sau galben verzui, fără ca acest lucru să afecteze calitatea medicamentului. 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 trebuie administrat 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 cu administrare parenterală trebuie verificate vizual pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule sau modificări de culoare, soluția nu trebuie administrată.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt pentru o singură utilizare. 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/1/15/1055/001

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

Data primei autorizări: 2 Decembrie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

## **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

Un flacon cu pulbere 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 până la aproape albă.

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

Osmolalitatea 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, altul decât cel cu celule mici, în stadiul local 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, altul decât cel cu celule mici, în stadiul local 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, altul decât cel cu celule mici, în stadiul local 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/m<sup>2</sup> de arie a suprafeței corporale (BSA – body surface area), 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/m<sup>2</sup> 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. Pacienților li se va administra tratament antiemetic corespunzător și hidratare adecvată înainte și/sau după administrarea cisplatinei (pentru recomandări specifice pentru administrarea dozelor, vezi, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină).

### 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/m<sup>2</sup> BSA, administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

### Pre-medicație

Pentru a reduce incidența și severitatea reacțiilor cutanate, se va administra un medicament corticosteroid în ziua anterioară, 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, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimente cu vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să utilizeze zilnic, pe cale orală, acid folic sau multivitamine conținând acid folic (de la 350 la 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare administrării primei doze de pemetrexed, pacienții trebuie să utilizeze cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea de acid folic va continua pe toată durata terapiei și timp de 21 de zile de la utilizarea ultimei doze de pemetrexed. De asemenea, în săptămâna anterioară administrării primei doze pemetrexed și ulterior, o dată la trei cicluri, pacienților li se va administra vitamina B<sub>12</sub> (1000 micrograme) prin injecție intramusculară. Următoarele injecții cu vitamina B<sub>12</sub> 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 – white cell count) 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 (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele  $\geq 100.000$  celule/mm<sup>3</sup>.

Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.

Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat aminotransferaza (AST sau TGO) și alanin aminotransferaza (ALT sau TGP) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Valori ale FA, AST și ALT  $\leq 5$  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.

<b>Tabel 1 – Tabel privind ajustarea dozei de CIAMBRA (ca monoterapie sau în asociere) și de cisplatină – toxicitate hematologică</b>	
Limita minimă NAN $< 500$ /mm <sup>3</sup> și numărul minim de trombocite $\geq 50.000$ /mm <sup>3</sup>	75% din doza anterioară (atât doza de CIAMBRA cât și doza de cisplatină)

Numărul minim de trombocite <math><50.000/mm^3</math>, indiferent de limita minimă NAN	75% din doza anterioară (atât doza de CIAMBRA cât și doza de cisplatină)
Numărul minim de trombocite <math><50.000/mm^3</math> cu sângerare <sup>a</sup> , indiferent de limita minimă NAN	50% din doza anterioară (atât doza de CIAMBRA cât și doza de cisplatină)

<sup>a</sup> Criteriul este conform definiției standard a sângerării de grad  $\geq 2$  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.

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

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

<sup>b</sup> Excluzând neurotoxicitatea

În cazul neurotoxicității, ajustarea recomandată a dozei de CIAMBRA și de cisplatină este prezentată în Tabelul 3. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul dezvoltă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

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

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

Tratamentul cu 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.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *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 plasmaticice Tc99m-DPTA)*

Pemetrexed este excretat nemodificat în principal prin urină. În studiile clinice, pacienții cu un clearance al creatininei de  $\geq 45$  ml/min nu au necesitat alte ajustări ale dozei față de cele recomandate celorlalți pacienți. Întrucât nu sunt disponibile 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 valorile AST (TGO), ALT (TGP) sau bilirubinei totale și administrarea de 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

CIAMBRA este pentru administrare intravenoasă. CIAMBRA trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

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

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, depresia măduvei osoase este indicator de toxicitate limitantă a dozei. Pe durata tratamentului, pacienții vor fi monitorizați pentru simptome de deprimare a măduvei osoase și nu li se va administra pemetrexed până când NAN nu revine la  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar numărul trombocitelor la  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>. Doza din ciclurile următoare va fi ajustată în funcție de valoarea minimă a NAN, 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 B<sub>12</sub>. În consecință, pacienții tratați cu pemetrexed vor fi instruiți să utilizeze acid folic și vitamina B<sub>12</sub> ca măsură profilactică de reducere a toxicității induse de tratament (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate au fost raportate la pacienții care nu au utilizat 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 utilizeze 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 medicamentelor AINS cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit 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 arterială ori diabet preexistent. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor sugestive pentru diabetul insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

Efectul pemetrexed asupra acumulărilor anormale de lichide în spațiile extracelulare și extravasculare, cum sunt 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 lichidiene. Ca urmare, drenarea colecției din spațiile extracelulare și extravasculare trebuie luată în considerare, dar aceasta poate să nu fie necesară.

Au fost constatate cazuri de deshidratare severă determinate de toxicitateagastrointestinală a pemetrexed administrat în asociere cu cisplatina. În consecință, pacienților li se va administra 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 pre-existenți (vezi pct. 4.8).

Imunodeprimarea 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 ducă 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 alte substanțe radiosensibilizante vor fi administrate cu prudență.

Cazuri de reparație a efectelor iradierii 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 exemplu, aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși de platină, ciclosporină) poate duce la întârzierea eliminării pemetrexed. Aceste administrări concomitente vor fi efectuate cu prudență. Dacă este cazul, clearance-ul creatininei va fi atent monitorizat.

Administrarea concomitentă a altor substanțe excretate tubular (de exemplu, probenecid, penicilină) poate duce la întârzierea eliminării pemetrexed. Administrarea concomitentă a acestor medicamente cu pemetrexed trebuie efectuată cu prudență. Dacă este cazul, clearance-ul creatininei va fi atent monitorizat.

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

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de la 45 la 79 ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de exemplu, 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 medicamente AINS cu timp de înjumătățire prelungit, cum este piroxicam sau rofecoxib, administrarea concomitentă a acestora cu pemetrexed la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la 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 mielodeprimarea 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 anticoagulatele orale și chimioterapia anticancer impune intensificarea frecvenței de monitorizare a Raportului Internațional Normalizat (INR), 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 vaccinul împotriva febrei galbene, a cărui utilizare concomitentă este contraindicată): risc de afecțiune sistemică, posibil letală. Riscul este mărit la pacienții care sunt deja imunodeprimați din cauza afecțiunii subiacente. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă există (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femeile aflate la vârsta fertilă/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 procrezeze în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Se recomandă măsuri contraceptive sau abținerea.

### Sarcina

Nu sunt disponibile 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 la sugari 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 ducă la infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea spermeei înainte de a începe tratamentul.

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

Pemetrexed poate avea influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de pemetrexed poate să apară fatigabilitate (vezi pct. 4.8).

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

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe. Pentru clasificarea frecvenței se utilizează următoarea convenție:

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 cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
-----------------------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	-------------	--------------------	---------------------------------

<b>(MedDRA)</b>						
Infecții și infestări	Infecție <sup>a</sup> Faringită	Sepsis <sup>b</sup>			Dermo-hipodermită	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Scădere a valorii hemoglobinei	Neutropenie febrilă Scăderea numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imun		Reacție alergică/hipersensibilitate		Șoc anafilactic		
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos		Tulburări ale gustului Neuropatie periferică motorie Neuropatie periferică senzitivă Amețeală	Accident vascular cerebral Accident vascular ischemic tranzitor Hemoragie intracraniană			
Tulburări oculare		Conjunctivită Xeroftalmie Secreție lacrimală crescută Keratoconjunctivită uscată Edem periorbital Afectare a suprafeței oculare				
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Angină pectorală Infarct miocardic  Boală coronariană Aritmie supraventriculară			
Tulburări vasculare			Ischemie periferică <sup>c</sup>			
Tulburări respiratorii, toracice și			Embolie pulmonară Pneumonie			

mediastinale			interstițială <sup>bd</sup>			
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diaree Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie gastrointestinală Perforație intestinală Esofagită Colită <sup>e</sup>			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor ALT (TGP) Creștere a valorilor AST (TGO)		Hepatită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eritem polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necroliză epidermică toxică <sup>b</sup> Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos <sup>f</sup> Pseudocelulită Dermatită Eczemă Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei <sup>e</sup>	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară				Diabetul insipid nefrogen  Necroza tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Febră Durere Edem Dureri toracice Inflamație a mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamilttransferazei				
Leziuni, intoxicații și			Esofagită de iradiere	Fenomen de reparație a		

complicații legate de procedurile utilizate			Pneumonită de iradiere	efectelor iradierii		
---	--	--	------------------------	---------------------	--	--

<sup>a</sup> cu sau fără neutropenie

<sup>b</sup> letală, în unele cazuri

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

<sup>d</sup> cu insuficiență respiratorie

<sup>e</sup> observată doar în cazul administrării în asociere cu cisplatină

<sup>f</sup> în principal ale membrelor superioare

#### 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**, așa cum este menționat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj raportate includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzorială și erupție cutanată. Complicațiile anticipate ale supradozajului includ supresie a 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 abordarea terapeutică a 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 folații. 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 substanței active 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 cărora li s-a administrat monoterapie cu cisplatină.

Pe durata studiului, tratamentul pacienților a fost suplimentat cu doze mici de acid folic și vitamina B<sub>12</sub>, 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 (randomizați și tratați). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienții care au utilizat suplimente cu acid folic și vitamina B<sub>12</sub> pe întreaga durată a tratamentului de studiu (suplimentare completă). Rezultatele analizelor eficacității sunt rezumate în tabelul de mai jos:

**Eficacitatea pemetrexed plus cisplatină versus cisplatină  
în mezoteliomul pleural malign**

Parametru de eficacitate	Pacienți randomizați și tratați		Pacienți cu suplimentare completă	
	pemetrexed/ cisplatină (N = 226)	cisplatină (N = 222)	pemetrexed/ cisplatină (N = 168)	cisplatină (N = 163)
Supraviețuirea generală mediană (luni) (Î 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) (Î95% )	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) (Î 95%)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Valoare p Log Rank *	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns** (Î 95%)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Valoarea p testul exact Fisher*	< 0,001		< 0,001	

Abreviere: Î=interval de încredere

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

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

Ameliorarea statistic semnificativă a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee), asociate mezoteliomului pleural malign în brațul de tratament cu pemetrexed/cisplatină (212 pacienți) față de brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți) a fost demonstrată 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 de tratament cu 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/m<sup>2</sup> a fost studiată la 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, în stadiul 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 (ITT) 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, RR ajustat=0,78; Î 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, RR ajustat=1,56; Î 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 versus docetaxel la populația cu NSCLC – în intenție de tratament

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

Abrevieri: ÎI=interval de încredere; RR=risc relativ; 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 NSCLC, în stadiul local avansat sau metastazat (stadiul III sau IV), a evidențiat că pemetrexed plus cisplatină (populație ITT n = 862) a îndeplinit criteriul principal și a prezentat o eficacitate similară din punct de vedere clinic cu a gemcitabinei plus cisplatină (ITT n = 863) în supraviețuirea generală (risc relativ ajustat 0,94; ÎI 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 (SFP) și rata de răspuns generală au fost similare în ambele brațe de tratament: valoarea mediană a SFP a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină plus cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; ÎI 95% = 0,94-1,15), iar rata generală de răspuns a fost de 30,6% (ÎI 95% = 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (ÎI 95% = 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele privind SFP 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 funcție de histologie, vezi tabelul de mai jos.

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

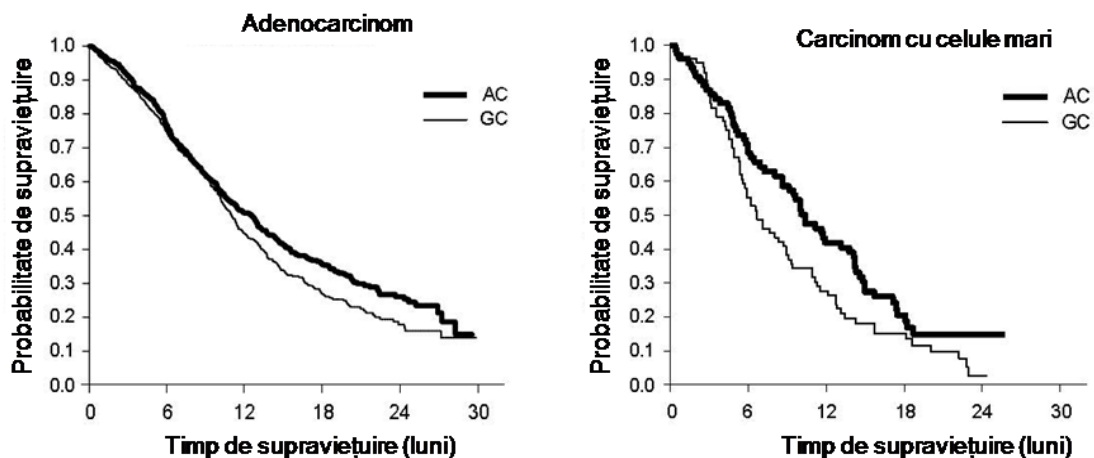
Populație ITT și subgrupe histologice	Supraviețuire generală mediană în luni (ÎI 95%)		Risc relativ ajustat (RR) (ÎI 95%)	Superioritatea valorii p
	Pemetrexed + cisplatină	Gemcitabină + cisplatină		

Populație ITT (N = 1725)	10,3 (9,8-11,2)	N = 862	10,3 (9,6-10,9)	N = 863	0,94 <sup>a</sup> (0,84-1,05)	0,259
Adenocarcinom (N = 847)	12,6 (10,7-13,6)	N = 436	10,9 (10,2-11,9)	N = 411	0,84 (0,71-0,99)	0,033
Celule mari (N = 153)	10,4 (8,6-14,1)	N = 76	6,7 (5,5-9,0)	N = 77	0,67 (0,48-0,96)	0,027
Altele (N = 252)	8,6 (6,8-10,2)	N = 106	9,2 (8,1-10,6)	N = 146	1,08 (0,81-1,45)	0,586
Celule scuamoase (N = 473)	9,4 (8,4-10,2)	N = 244	10,8 (9,5-12,1)	N = 229	1,23 (1,00-1,51)	0,050

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

<sup>a</sup>Non-inferioritate statistic semnificativă, cu întregul interval de încredere pentru RRHR 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 subgrupurilor histologice.

Pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au necesitat mai puține transfuzii (16,4% față de 28,9%,  $p < 0,001$ ), transfuzii de masă eritrocitară (16,1% față de 27,3%,  $p < 0,001$ ) și transfuzii de 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 NSCLC, în stadiul 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 urmat tratament de întreținere cu pemetrexed timp de 5 cicluri sau li s-a administrat placebo timp de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienții (48,3%) a terminat  $\geq 6$  cicluri, iar un total de 103 pacienții (23,4%) a terminat  $\geq 10$  cicluri de tratament cu pemetrexed.

Studiul a îndeplinit criteriul de evaluare și a demonstrat o ameliorare statistic semnificativă a SFP în brațul cu administrare de pemetrexed față de brațul cu administrare de placebo ( $n = 581$ , subiecți



evaluați independent, durata mediană de 4,0 luni și respectiv, 2,0 luni) (risc relativ= 0,60, ÎÎ 95%=0,49 - 0,73,  $p < 0,00001$ ).

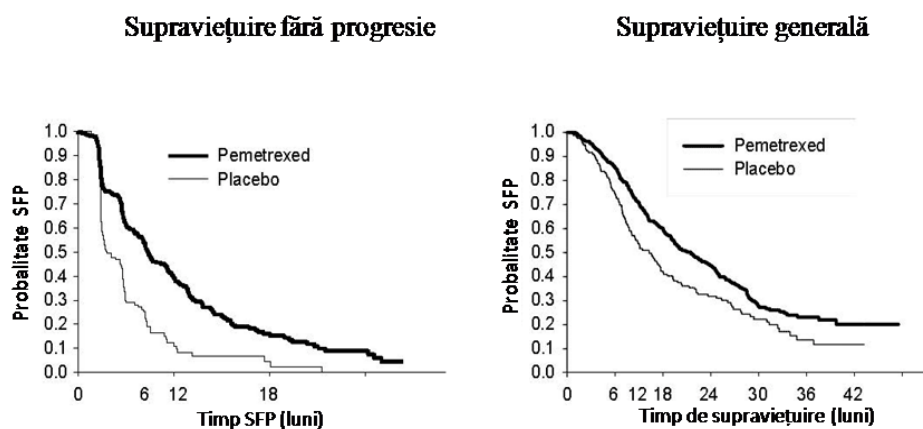
Evaluarea independentă a rezultatelor examenelor imagistice ale pacienților au confirmat constatările investigatorului în evaluarea SFP. Valoarea mediană a supraviețuirii generale la toți subiecții ( $n = 663$ ) a fost de 13,4 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 10,6 luni pentru brațul cu administrare de placebo, risc relativ=0,79 (ÎÎ 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 funcție de histologia NSCLC. La pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase ( $n = 430$ , subiecți evaluați independent) SFP mediană a fost de 4,4 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 1,8 luni pentru brațul cu administrare de placebo, rata hazardului= 0,47 (CI 95%=0,37-0,60,  $p = 0,00001$ ). Mediana supraviețuirii generale (SG) la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase ( $n = 481$ ) a fost de 15,5 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu administrare de placebo, risc relativ = 0,70 (ÎÎ 95%=0,56-0,88,  $p = 0,002$ ). Incluzând faza de inducție, valoarea mediană a SG la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie cu celule predominant scuamoase, a fost de 18,6 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 13,6 luni pentru brațul cu administrare de placebo, risc relativ=0,71 (ÎÎ 95% = 0,56-0,88,  $p = 0,002$ ).

Rezultatele SFP și SG 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**

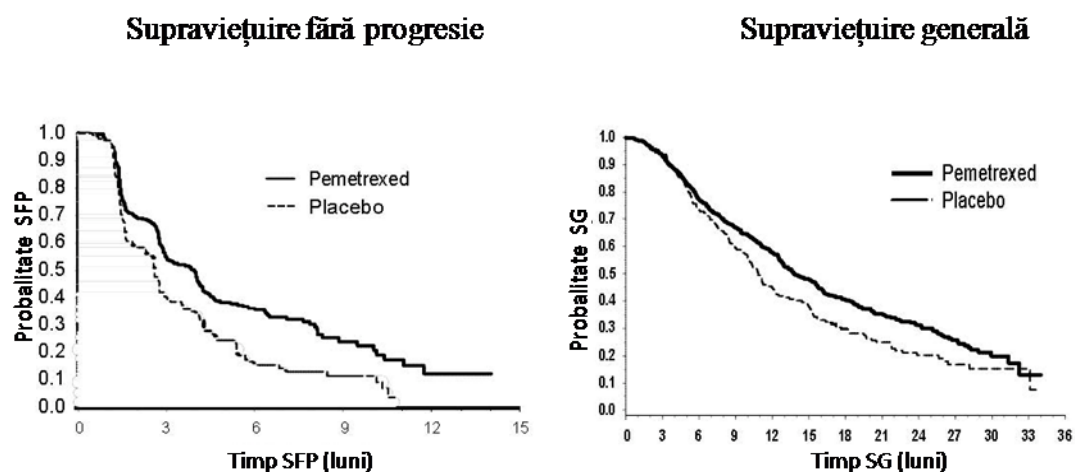
Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de fază III (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța continuării tratamentului de întreținere cu pemetrexed plus BSC ( $n = 359$ ) cu eficacitatea și siguranța placebo plus BSC ( $n = 180$ ) la pacienții cu NSCLC, avansat local (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 cu administrare de pemetrexed, cât și în brațul cu administrare de 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). Pacienților li

s-au administrat în medie 4 cicluri de tratament cu pemetrexed și 4 cicluri cu administrare de placebo. Un total de 169 de pacienții (47,1%) au terminat  $\geq 6$  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 SFP în brațul cu administrare de pemetrexed față de brațul cu administrare de placebo ( $n = 472$ , subiecți evaluați independent, durata mediană de 3,9 luni și respectiv, 2,6 luni) (risc relativ = 0,64,  $\hat{I} 95\% = 0,51-0,81$ ,  $p = 0,0002$ ). Evaluarea independentă a rezultatelor examenelor imagistice ale pacienților au confirmat constatările investigatorului în evaluarea SFP. La pacienții randomizați, valoarea mediană a SFP 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 cu administrare de pemetrexed și de 5,6 luni pentru brațul cu administrare de placebo (risc relativ = 0,59;  $\hat{I} 95\% = 0,47-0,74$ ).

Ulterior inducției cu pemetrexed plus cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior celui placebo în ceea ce privește SG (durata mediană de 13,9 luni față de 11,0 luni, risc relativ=0,78,  $\hat{I} 95\%=0,64-0,96$ ,  $p=0,0195$ ). La momentul analizei supraviețuirii finale, în brațul cu administrare de pemetrexed, 28,7% dintre pacienți erau în viață sau nu mai erau monitorizați față de 21,7% în brațul cu administrare de 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 SFP. 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 la care s-a administrat placebo. De la inițierea tratamentului de primă linie constând în inducție cu pemetrexed plus cisplatină, durata mediană SG la pacienți a fost de 16,9 luni pentru brațul cu administrare de pemetrexed și de 14,0 luni pentru brațul cu administrarea de placebo (risc relativ = 0,78,  $95\% \hat{I} = 0,64-0,96$ ). Procentul de pacienți cărora li s-a administrat tratament post studiu a fost de 64,3% pentru pemetrexed și de 71,7% pentru placebo.

**PARAMOUNT: Curba Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru continuarea tratamentului de întreținere cu pemetrexed față de administrarea 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 medicamentul de referință care conține pemetrexed la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 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/m<sup>2</sup> perfuzate în decurs de 10 minute. Pemetrexed a avut un volum de distribuție constant de 9 l/m<sup>2</sup>. 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 capacitate de legare 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 (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul ciclurilor de tratament repetate.

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influențate de administrarea concomitentă a cisplatinei. Suplimentarea cu acid folic administrat oral și cu vitamina B<sub>12</sub> administrată intramuscular nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea pemetrexed la femele gestante de șoareci a determinat scăderea viabilității și greutatea 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 la câini Beagle după administrarea pemetrexed în bolus intravenos timp de 9 luni, au fost observate modificări testiculare (degenerarea/necroza epiteliului seminifer). Constatarea 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 micronucleilor *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 solvenții care conțin calciu, inclusiv soluția perfuzabilă Ringer lactat și soluția perfuzabilă 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 perfuzabile de pemetrexed a fost demonstrată pentru 24 de ore la o temperatură de 2°C - 8°C sau 15 - 25°C. Soluția reconstituită trebuie utilizată 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 utilizare 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**

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 clorobutilic tip I 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. Se vor utiliza tehnici aseptice atât în timpul reconstituirii pemetrexed, cât și al diluării ulterioare a acestuia în vederea administrării prin perfuzie intravenoasă.
2. Se calculează doza și numărul de flacoane CIAMBRA necesare. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita administrarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Se reconstituie 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. Se agită ușor fiecare flacon până la dizolvarea completă a pulberii. Soluția rezultată este limpede, iar culoarea acesteia variază de la incolor până la galben sau galben verzui, fără ca acest lucru să afecteze calitatea medicamentului. 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 trebuie administrat 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 cu administrare parenterală trebuie verificate vizual pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule sau modificări de culoare, soluția nu trebuie administrată.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt pentru o singură utilizare. 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  
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

## **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 (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS, 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 acesteia 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)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (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**

Un 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**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare. Numai pentru o singură utilizare.  
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 Luxemburg

**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  
SN  
NN

**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**

Un flacon conține pemetrexed 500 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. METODA ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare. Pentru o singură utilizare.  
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 Luxemburg

**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  
SN  
NN

**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 perfuzabilă CIAMBRA 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă 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 (enumerate 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 de sânge 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 din sânge 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 administrarea unui vaccin concomitent cu CIAMBRA poate avea consecințe negative.

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

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

### **Copii și adolescenți**

CIAMBRA nu trebuie administrat la copii și adolescenți deoarece nu au fost efectuate studii la această grupă de vârstă.

### **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 rămâneți gravidă, **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 procreze 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**

Doza recomandată este de 500 mg 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 din sânge 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 utilizat în asociere cu cisplatină:

Medicul sau farmacistul spitalului va calcula doza de care aveți nevoie pe baza înălțimii și greutății 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 mg de dexametazonă, de două ori pe zi) pe care trebuie să le luați în ziua anterioară, 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 cu administrare orală (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 administrării 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 B<sub>12</sub> (1000 micrograme) în săptămâna anterioară administrării CIAMBRA și ulterior, timp de aproximativ 9 săptămâni (echivalând cu 3 cure de tratament cu CIAMBRA). Vitamina B<sub>12</sub> 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 duce 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, vânătași 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 la CIAMBRA pot fi:

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

Infecții

Faringită (durere în gât)

Număr scăzut de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)

Număr scăzut de celule albe în sânge

Nivel scăzut de hemoglobină

Durere, roșeață, umflături sau leziuni în gură

Pierdere a poftei de mâncare

Vărsături

Diaree

Greață

Erupții pe piele

Exfoliere a pielii

Modificări ale testelor de sânge care arată scăderea funcției rinichilor

Fatigabilitate (oboseală)

*Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)*

Infecții ale sângelui

Febră însoțită de scăderea numărului de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)

Număr scăzut de trombocite în sânge

Reacție alergică

Deshidratare

Modificări ale gustului

Deteriorare a nervilor motorii care poate determina slăbiciune musculară și atrofiere (subțiere) primară la nivelul brațelor și picioarelor

Deteriorare a nervilor senzoriali care poate cauza pierderea sensibilității, durere cu caracter de arsură și mers nesigur

Amețeli

Inflamare sau umflare a conjunctivei (membrana care câptușește pleoapele și acoperă albul ochiului)

Uscăciune la nivelul ochilor

Lăcrimare a ochilor

Uscăciune a conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului) și a corneei (stratul limpede din fața irisului și al pupilei)  
Umflare a pleoapelor  
Boală a ochilor cu uscăciune, lăcrimare, iritare și/sau durere  
Insuficiență cardiacă (afecțiune care afectează puterea de pompare a mușchilor inimii)  
Ritm neregulat al bătăilor inimii  
Indigestie  
Constipație  
Dureri abdominale  
Ficat: creșteri ale substanțelor chimice din sânge produse de ficat  
Creștere a pigmentării la nivelul pielii  
Mâncărimi la nivelul pielii  
Erupție trecătoare pe corp, în cadrul căreia fiecare leziune poate semăna cu o țință  
Cădere a părului  
Urticarie  
Insuficiență renală  
Reducere a funcției rinichilor  
Febră  
Durere  
Edeme (lichid în exces în țesuturi, determinând apariția umflăturilor)  
Durere în piept  
Inflamație și ulcerarea a mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)*

Scădere a numărului de celule roșii, celule albe și trombocite din sânge  
Accident vascular cerebral  
Un tip de accident vascular cerebral atunci când o arteră la creier este blocată  
Sângerare în interiorul craniului  
Angină pectorală (durere toracică cauzată de reducerea fluxului de sânge către inimă)  
Infarct miocardic  
Îngustare sau blocare a arterelor coronare  
Ritm neregulat al bătăilor inimii  
Distribuție deficitară a sângelui la nivelul membrelor  
Blocare a unei artere pulmonare  
Inflamare și cicatrizare a mucoasei plămânilor, cu probleme de respirație  
Sângerare rectală  
Sângerare în tractul gastro-intestinal  
Intestin rupt  
Inflamație a mucoasei esofagului  
Inflamație a mucoasei intestinului gros, care poate fi însoțită de sângerări intestinale sau rectale (observate numai în cazul administrării în asociere cu cisplatină)  
Inflamație, edem, înroșire și eroziune a mucoasei esofagului, ca urmare a radioterapiei  
Inflamație pulmonară ca urmare a radioterapiei

*Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)*

Distrugere a celulelor roșii  
Șoc anafilactic (reacție alergică severă)  
Afecțiuni inflamatorii ale ficatului  
Înroșire a pielii  
Erupție pe piele care apare pe zone de piele care au fost expuse anterior la radioterapie.

*Foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000 )*

Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi  
Sindrom Stevens-Johnson (un tip de reacție severă a pielii și mucoaselor care poate pune viața în pericol)

Necroliză epidermică toxică (un tip de reacție severă la nivelul pielii care poate pune viața în pericol)  
Boală autoimună care are ca rezultat apariția de erupții trecătoare pe piele și vezicule pe picioare, brațe și abdomen  
Inflamație a pielii caracterizată prin prezența unor bule care sunt umplute cu lichid  
Subțiere a pielii, vezicule și eroziuni și cicatrizare a pielii  
Roșeață, durere și umflare în principal a membrelor inferioare  
Inflamație a pielii și a stratului de grasime de sub piele (pseudocelulită)  
Inflamație a pielii (dermatită)  
Pielea devine inflamată, cu mâncărimi, roșie, crăpată și aspră  
Pete pe piele, cu mâncărime intensă

*Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*

O formă de diabet determinat de boala rinichiului

Afecțiuni ale rinichilor care implică moartea celulelor epiteliale tubulare care formează tubulii renali  
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 eticheta flaconului 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 pentru o singură 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: un flacon cu pulbere conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

CIAMBRA 500 mg: un flacon cu pulbere conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire, soluția conține pemetrexed 25 mg/ml. 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 până la aproape albă.

Fiecare cutie de CIAMBRA conține un flacon de sticlă tip I, 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 Тел.: +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

**SIA** 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**

### **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 galben verzui, fără ca acest lucru să afecteze calitatea medicamentului. 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 trebuie administrat 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 perfuzabilă Ringer lactat și soluția injectabilă Ringer.



6. Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală 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 pentru o singură utilizare. 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 trebuie 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.