

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pémétréxed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Pémétréxed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Pémétréxed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pémétréxed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 100 mg de Pémétréxed (sous forme de Pémétréxed ditrométhamine).

Pémétréxed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 500 mg de Pémétréxed (sous forme de Pémétréxed ditrométhamine).

Pémétréxed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 1000 mg de Pémétréxed (sous forme de Pémétréxed ditrométhamine).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Poudre lyophilisée de couleur blanche à jaune pâle ou jaune verdâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin

Pémétréxed Pfizer, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Cancer bronchique non à petites cellules

Pémétréxed Pfizer, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

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

Pémétréxed Pfizer est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Pémétréxed doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie

Pémétréxed en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de Pémétréxed est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m² de surface corporelle en perfusion de 2 heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de Pémétréxed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après la perfusion de cisplatine (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).

Pémétréxed en monothérapie

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de Pémétréxed est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Prémédication

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du Pémétréxed. La posologie doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (voir rubrique 4.4). Afin de réduire la toxicité du Pémétréxed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (voir rubrique 4.4). Les patients doivent prendre par voie orale de l'acide folique ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes) quotidiennement. Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de Pémétréxed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de Pémétréxed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B₁₂ (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de Pémétréxed puis une fois tous les trois cycles. Les injections ultérieures de vitamine B₁₂ peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de Pémétréxed.

Surveillance

Avant chaque administration de Pémétréxed, une numération formule sanguine complète (NFS) incluant une différenciation des leucocytes avec mesure du taux de plaquettes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale.

Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1 500 cellules/mm³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm³.

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

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

Ajustements de la dose

Au début d'un nouveau cycle, les ajustements de dose s'appuieront sur la numération formule sanguine au nadir et la toxicité non hématologique maximale observée au cours du cycle précédent. Le traitement peut être différé le temps nécessaire à la récupération.

Dès récupération, les patients doivent être à nouveau traités selon les recommandations des tableaux 1, 2 et 3, qui concernent Pémétrexed utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

Tableau 1 – Tableau de modification des doses de Pémétrexed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques	
Au nadir : PNN < 500 /mm ³ et plaquettes ≥ 50 000 /mm ³	75% de la dose précédente (pour Pémétrexed et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ quel que soit le taux de PNN	75% de la dose précédente (pour Pémétrexed et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ avec saignement ^a , quel que soit le taux de PNN	50% de la dose précédente (pour Pémétrexed et le cisplatine)
^a Ces critères répondent à la définition des saignements ≥ Grade 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998)	

En cas de toxicités non-hématologiques ≥ grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par Pémétrexed doit être suspendu jusqu'à résolution à un niveau inférieur ou égal au niveau initial du patient avant traitement. Le traitement doit être poursuivi selon les recommandations du tableau 2.

Tableau 2 – Tableau de modification des doses de Pémétrexed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques^{a, b}		
	Dose de Pémétrexed (mg/m²)	Dose de cisplatine (mg/m²)
Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucite	75% de la dose précédente	75% de la dose précédente
Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4	75% de la dose précédente	75% de la dose précédente
Mucite de grade 3 ou 4	50% de la dose précédente	100% de la dose précédente
^a Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998)		
^b A l'exclusion d'une neurotoxicité		

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de Pémétrexed et de cisplatine comme précisé dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

Tableau 3 – Tableau de modification des doses de Pémétrexed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité		
Grade CTC^a	Dose de Pémétrexed (mg/m²)	Dose de cisplatine (mg/m²)
0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
2	100% de la dose précédente	50% de la dose précédente
^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)		

Le traitement par Pémétrexed doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose ou immédiatement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

Sujets âgés

Au cours des essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients de 65 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients ne sont pas nécessaires.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée Pémétrexed dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique non à petites cellules.

Insuffisants rénaux (formule standard de Cockcroft et Gault ou taux de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de clairance plasmatique Tc99m-DTPA)

Le pémétréxed est essentiellement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Dans les études cliniques, des ajustements de doses autres que celles préconisées pour l'ensemble des patients n'ont pas été nécessaires chez les patients dont la clairance de la créatinine était ≥ 45 mL/min. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 45 mL/min, les données sont insuffisantes ; l'utilisation du pémétréxed n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisants hépatiques

Aucune relation entre le taux d'ASAT, d'ALAT ou de bilirubine totale et la pharmacocinétique du pémétréxed n'a été identifiée. Toutefois, il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez des patients ayant une atteinte hépatique avec un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux d'aminotransférases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

Mode d'administration

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de Pémétréxed Pfizer, voir rubrique 6.6.

Pémétréxed Pfizer est destiné à une administration intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution Pémétréxed Pfizer avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Allaitement (voir rubrique 4.6).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le pémétréxed peut entraîner une dépression médullaire, qui se manifeste par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopénie) (voir rubrique 4.8). La myélosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour myélosuppression pendant le traitement, et le pémétréxed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur $\geq 1\ 500$ cellules/mm³ et leur taux de plaquettes à une valeur $\geq 100\ 000$ cellules/mm³. Les réductions de doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observés lors du cycle précédent (voir rubrique 4.2).

Une moindre toxicité et une réduction des toxicités hématologiques et non-hématologiques de grade 3/4 telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénies de grade 3/4 ont été rapportées lorsqu'une prémédication par acide folique et vitamine B₁₂ était administrée. Tous les patients traités par le pémétréxed doivent donc être informés de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la vitamine B₁₂ comme mesure prophylactique afin de réduire la toxicité liée au traitement (voir rubrique 4.2).

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

Un nombre insuffisant de patients présentant une clairance de la créatinine < 45 mL/min a été étudié.

Par conséquent, l'utilisation du pémétréxed chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 mL/min et 79 mL/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique (> 1,3 g par jour) les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée susceptibles de recevoir un traitement par le pémétréxed, les AINS à demi-vie longue doivent être interrompus pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.5).

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

L'effet d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pémétréxed n'est pas entièrement défini. Une étude de phase 2 du pémétréxed conduite chez 31 patients atteints de tumeurs solides et ayant un troisième secteur liquidien stable a démontré qu'il n'y avait pas de différence en termes de concentrations plasmatiques normalisées et de clairance du pémétréxed, comparés aux patients n'ayant pas de troisième secteur liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'une collection du troisième secteur liquidien avant l'administration de pémétréxed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

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

Des effets cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, et des effets cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pémétréxed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8).

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

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

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

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pémétréxed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra d'agir avec précaution lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le pémétréxed est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire.

L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer la clairance du pémétréxed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également secrétées au niveau tubulaire (par exemple : le probénécide, la pénicilline) pourrait diminuer la clairance du pémétréxed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pémétréxed. Si nécessaire, la clairance de la créatinine devra être étroitement surveillée.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 mL/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tel que l'ibuprofène $> 1\ 600$ mg/jour) et l'acide acétylsalicylique à dose plus élevée ($\geq 1,3$ g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pémétréxed et par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pémétréxed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique et de pémétréxed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 mL/min).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 mL/min et 79 mL/min), l'administration concomitante de pémétréxed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à dose plus élevée doit être évitée les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données concernant les éventuelles interactions avec les AINS à demi-vie longue, tels que le piroxicam ou le rofecoxib, leur administration concomitante avec le pémétréxed chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée doit être interrompue pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la toxicité, en particulier gastrointestinale et de la myelosuppression du pémétréxed.

Le pémétréxed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études in vitro sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pémétréxed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 et CYP1A2.

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients cancéreux, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours des maladies, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et les cytotoxiques, imposent s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalised Ratio).

Association concomitante contre-indiquée

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Association concomitante déconseillée

Vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune, pour lequel l'association concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed.

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées.

Grossesse

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du pémétréxed chez la femme enceinte, cependant le pémétréxed, comme d'autres anti-métabolites, est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En effet, les études chez l'animal mettent en évidence une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétréxed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf cas de nécessité absolue, après avoir évalué le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement

L'excrétion du pémétréxed dans le lait maternel est inconnue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nouveau-né allaité, l'allaitement doit être interrompu lors d'un traitement par le pémétréxed (voir rubrique 4.3).

Fécondité

Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été menée au sujet des effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Néanmoins, il a été rapporté que le pémétréxed pouvait causer de la fatigue. Si cet effet se produit, les patients doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés reliés au pémétréxed, utilisé en monothérapie ou en association, sont une dépression médullaire à type d'anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie ; ainsi que des toxicités gastro-intestinales, à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. D'autres effets indésirables incluent : toxicités rénales, élévation des aminotransférases, alopecie, fatigue, déshydratation, rash, infection/sepsis et neuropathie. Des effets rarement observés incluent : syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 168 patients atteints de mésothéliome randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed et des 163 patients atteints de mésothéliome randomisés dans le bras recevant du cisplatine en monothérapie. Dans les deux bras de l'étude, ces patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et ont été supplémentés en acide folique et en vitamine B₁₂.

Estimation de la fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (Ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.

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

*Se référer à la version 2 des Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité excepté pour le terme « Diminution de la clairance de la créatinine »

**dérivé du terme « Affections rénales/génito-urinaires ».

***Selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998), trouble du goût et alopécie doivent être rapportés en Grade 1 ou 2 seulement.

Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pémétréxed et de cisplatine par le rapporteur.

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

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

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 265 patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed avec une supplémentation en acide folique et en vitamine B₁₂ et des 276 patients randomisés dans le bras recevant du docétaxel. Tous les patients étaient atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable*	Pémétréxed (N = 265)		Docétaxel (N = 276)	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ Granulocytopenie	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leucopénie	12,1	4,2	34,1	27,2
		Anémie	19,2	4,2	22,1	4,3
	Fréquent	Thrombopénie	8,3	1,9	1,1	0,4
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vomissement	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatite/ Pharyngite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausée	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Fréquent	Constipation	5,7	0,0	4,0	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des SGPT	7,9	1,9	1,4	0,0
		Elévation des SGOT	6,8	1,1	0,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée/ Desquamation	14,0	0,0	6,2	0,0
	Fréquent	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopécie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	34,0	5,3	35,9	5,4
	Fréquent	Fièvre	8,3	0,0	7,6	0,0
*Se référer à la version 2 des Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité.						
**Selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998), alopécie doit être rapportée en Grade 1 ou 2 seulement.						

Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pémétréxed par le rapporteur.

Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez ≥ 1 % et ≤ 5 % des patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed ont inclus : infection sans neutropénie, neutropénie fébrile, réaction allergique/hypersensibilité, augmentation de la créatinine, neuropathie motrice, neuropathie sensitive, érythème polymorphe et douleur abdominale.

Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez < 1 % des patients randomisés dans le bras recevant du pémétréxed ont inclus des arythmies supraventriculaires.

Les toxicités biologiques de grade 3 et 4 cliniquement significatives ont été similaires entre les résultats poolés de trois études de phase 2 du pémétréxed en monothérapie (N = 164) et les résultats de l'étude de phase 3 du pémétréxed en monothérapie décrite ci-dessus, à l'exception des neutropénies (respectivement 12,8% *versus* 5,3 %) et de l'élévation de l'alanine aminotransférase (respectivement 15,2% *versus* 1,9 %). Ces différences sont probablement dues aux différences dans les populations de patients, dans la mesure où les études de phase 2 ont inclus à la fois des patientes atteintes de cancer du sein n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et des patientes atteintes de cancer du sein lourdement prétraitées avec des métastases hépatiques préexistantes et/ou un bilan de la fonction hépatique anormal avant traitement.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables considérés comme possiblement reliés au traitement à l'étude, observés chez plus de 5 % des 839 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed et 830 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules inclus dans le bras recevant du cisplatine et de la gemcitabine. Tous les patients recevaient la thérapie étudiée comme traitement initial du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et dans les deux groupes de traitement, les patients ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B₁₂.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable**	Pémétréxed/Cisplatine (N = 839)		Gemcitabine/Cisplatine (N = 830)	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutropénie/Granulocytopenie	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leucopénie	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Thrombopénie	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie sensitive	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Trouble du goût	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vomissements	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Constipation	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatite/Pharyngite	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrhée sans colostomie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Fréquent	Dyspepsie/pyrosis	5,2	0,1	5,9	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Fréquent	Eruption cutanée/Desquamation	6,6	0,1	8,0	0,5
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Elévation de la créatinine	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	42,7	6,7	44,9	4,9

*valeurs de $p < 0,05$ comparant pémétréxed/cisplatine à gemcitabine/cisplatine, en utilisant le Test de Fisher exact.

**Se référer aux Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998) pour chaque Grade de Toxicité.

***Selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998), trouble du goût et alopecie doivent être rapportés en Grade 1 ou 2 seulement.

Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets indésirables considérés comme étant possiblement liés à l'administration de pémétréxed et cisplatine par le rapporteur.

Les toxicités cliniquement significatives rapportées chez $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$ des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont inclus : augmentation des ASAT, augmentation des ALAT, infection, neutropénie fébrile, insuffisance rénale, pyrexie, déshydratation, conjonctivite, et diminution de la clairance de la créatinine.

Les toxicités cliniquement significatives rapportées chez $< 1\%$ des patients randomisés dans le bras recevant du cisplatine et du pémétréxed ont inclus : augmentation des GGT, douleur thoracique, arythmie et neuropathie motrice.

Les toxicités cliniquement significatives selon le sexe étaient similaires dans l'ensemble de la population des patients recevant pémétréxed plus cisplatine.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables considérés comme possiblement reliés au traitement étudié, observés chez plus de 5 % des 800 patients randomisés pour recevoir le pémétréxed seul et 402 patients randomisés pour recevoir le placebo dans l'essai avec le pémétréxed uniquement donné en maintenance (essai JMEN : N=663) et dans l'essai avec le pémétréxed poursuivi en maintenance (essai PARAMOUNT : N=539). Tous les patients ont été diagnostiqués avec un Cancer Bronchique Non à Petite Cellules (CBNPC) de stade IIIb ou IV et avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de sel de platine. Les patients ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B₁₂ dans les deux bras de traitement.

Classe de système d'organe	Fréquence*	Effet indésirable**	Pémétréxed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie	18,0	4,5	5,2	0,5
	Fréquent	Leucopénie	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutropénie	8,4	4,4	0,2	0,0
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie sensitive	7,4	0,6	5,0	0,2
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
	Fréquent	Vomissements	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucite/Stomatite	6,8	0,8	1,7	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des ALAT	6,5	0,1	2,2	0,0
		Elévation des ASAT	5,9	0,0	1,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée/ Desquamation	8,1	0,1	3,7	0,0

Classe de système d'organe	Fréquence*	Effet indésirable**	Pémétrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3-4 (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	24,1	5,3	10,9	0,7
	Fréquent	Douleurs	7,6	0,9	4,5	0,0
		Œdèmes	5,6	0,0	1,5	0,0
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Troubles rénaux****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abréviations : ALAT = alanine-aminotransférase ; ASAT = aspartate-aminotransférase ; CTCAE = Critères Communs de Terminologie des Evènements Indésirables ; NCI = National Cancer Institute.

*Définition des fréquences : Très fréquent $\geq 10\%$; Fréquent $> 5\%$ et $< 10\%$. Dans ce tableau, une limite de 5% a été utilisée pour inclure tous les effets indésirables considérés comme étant possiblement reliés à l'administration du pémétrexed par le rapporteur.

**Se référer aux Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (Version 3.0; NCI 2003) pour chaque grade de toxicité. Les pourcentages des effets rapportés sont présentés selon la version 3.0 des critères CTC.

***Le tableau des effets indésirables combine les résultats des essais avec pémétrexed en traitement de maintenance (essai JMEN : N=663) et avec pémétrexed poursuivi en traitement de maintenance (essai PARAMOUNT : N=539).

****Le terme regroupe et inclut : augmentation de la créatinine sérique/sanguine, diminution du débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale/autre – génito-urinaire.

Les toxicités de tous grades selon les critères CTC cliniquement significatives qui ont été rapportées chez $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$ des patients qui ont été randomisés dans le bras pémétrexed incluent : neutropénie fébrile, infection, baisse du taux de plaquettes, diarrhée, constipation, alopecie, prurit/démangeaison, fièvre (en l'absence de neutropénie), affection de la surface oculaire (incluant conjonctivite), hypersécrétion lacrymale, sensations vertigineuses et neuropathie motrice.

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

La tolérance a été évaluée chez les patients randomisés recevant du pémétrexed (N=800). L'incidence des effets indésirables a été évaluée chez les patients traités en maintenance ayant reçu ≤ 6 cycles de pémétrexed (N=519), et comparée à celle des patients ayant reçu > 6 cycles de pémétrexed (N=281). Une augmentation du nombre d'effets indésirables (tous grades) a été observée lors d'une plus longue exposition. Une augmentation significative de l'incidence des neutropénies de grade 3/4 possiblement dues au traitement à l'étude a été observée lors d'une exposition prolongée au pémétrexed (≤ 6 cycles : 3,3%, > 6 cycles : 6,4%: p=0,046). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant les autres effets indésirables, pour chacun des autres grades 3/4/5, lors d'une exposition prolongée.

Des effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves y compris infarctus du myocarde, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pémétrexed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces évènements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

De rares cas d'hépatites, potentiellement graves, ont été rapportés au cours des études cliniques avec le pémétrexed.

La survenue d'une pancytopenie a été peu fréquemment rapportée au cours des études cliniques avec le pémétréxed.

Dans des essais cliniques, des cas de colite (incluant saignement intestinal et rectal, parfois fatal, perforation intestinale, nécrose intestinale et colite neutropénique) ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par pémétréxed.

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

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

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

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

Pendant la surveillance après commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par le pémétréxed :

Une hyperpigmentation a été fréquemment rapportée.

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

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

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

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

Des cas rares d'atteintes bulleuses ont été rapportés tels un syndrome de Stevens-Johnson et un syndrome de Lyell, dont certains cas étaient fatals.

Rarement, une anémie hémolytique d'origine immunologique a été rapportée chez des patients traités par pémétréxed.

De rares cas de choc anaphylactique ont été rapportés.

Des œdèmes érythémateux principalement des membres inférieurs ont été signalés avec une fréquence inconnue.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensitive et éruption cutanée. Les complications prévisibles d'un surdosage incluent la dépression médullaire, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, une infection avec ou sans fièvre, une diarrhée et/ou une mucite peuvent être rapportées. En cas de suspicion de surdosage, la numération-formule sanguine des patients doit être surveillée et un traitement symptomatique sera mis en œuvre, selon les cas. L'utilisation d'acide folinique/folinate de calcium dans la prise en charge d'un surdosage de pémétréxed doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l'acide folique, code ATC : L01BA04.

Le pémétréxed est un agent antinéoplasique antifolate multi-cible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pémétréxed se comporte comme un anti-folate multi-cible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides puriques. Le pémétréxed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits et les protéines membranaires transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pémétréxed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folyl-polyglutamate synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendant qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamates ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

Efficacité clinique

Mésothéliome :

L'étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant pémétréxed plus cisplatine *versus* cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure a montré que les patients traités par pémétréxed et cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en terme de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B₁₂ a été introduite dans le traitement des patients afin d'en réduire la toxicité.

L'analyse principale de cette étude a été effectuée sur la population de tous les patients randomisés dans un des bras ayant reçu le traitement correspondant (patients randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée chez les patients qui ont reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B₁₂ pendant toute la durée de leur traitement (patients totalement supplémentés). Les résultats d'efficacité de ces analyses sont résumés dans le tableau suivant :

Résultats d'efficacité de pémétréxed + cisplatine *versus* cisplatine dans le mésothéliome pleural malin

Paramètre d'efficacité	Patients randomisés et traités		Patients totalement supplémentés	
	Pémétréxed / Cisplatine (N = 226)	Cisplatine (N = 222)	Pémétréxed / Cisplatine (N = 168)	Cisplatine (N = 163)
Survie globale médiane (mois)	12,1	9,3	13,3	10,0
(IC 95 %)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Test du log-rank (p*)	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à progression tumorale (mois)	5,7	3,9	6,1	3,9
(IC 95 %)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Test du log-rank (p*)	0,001		0,008	
Temps jusqu'à échec du traitement (mois)	4,5	2,7	4,7	2,7
(IC 95 %)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Test du log-rank (p*)	0,001		0,001	
Taux de réponse globale**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(IC 95 %)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Test exact de Fisher (p*)	<0,001		<0,001	
Abréviation : IC = intervalle de confiance				
* la valeur de p s'applique à la comparaison entre les bras				
** Dans le bras pémétréxed /cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients supplémentés totalement (N = 167)				

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement importants (douleur et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras pémétréxed /cisplatine (212 patients) comparé au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée en utilisant l'échelle des symptômes du cancer du poumon « Lung Cancer Symptom Scale ».

Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont été également observées. La différence entre les deux bras a été démontrée par l'amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras pémétréxed /cisplatine et la détérioration de celle-ci au cours du temps dans le bras contrôle.

Les données chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin traités par pémétréxed seul sont limitées. Pémétréxed a été étudié à la dose de 500 mg/m² en monothérapie chez 64 patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

CBNPC, traitement en seconde ligne :

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant pémétréxed *versus* docétaxel chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a montré des temps de survie globale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétréxed (population en Intention de Traiter n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (population en Intention de Traiter n = 288). La chimiothérapie antérieure n'incluait pas pémétréxed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en termes de survie globale a été réalisée.

Les résultats étaient en faveur de pémétréxed comparé au docétaxel dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (N = 399, 9,3 *versus* 8,0 mois, risque relatif ajusté = 0,78; IC 95% = 0,61-1,00, p = 0,047) et en faveur du docétaxel dès lors que l'histologie était de type carcinome à cellules épidermoïdes (N = 172, 6,2 *versus* 7,4 mois, risque relatif ajusté = 1,56; IC 95% = 1,08-2,26, p = 0,018). Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de tolérance de pémétréxed.

Des données cliniques limitées d'une étude à part, de phase 3, contrôlée, suggèrent que les données d'efficacité (survie globale, survie sans progression) de pémétréxed sont similaires entre les patients précédemment prétraités par docétaxel (N = 41) et les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par docétaxel (N = 540).

Résultats d'efficacité de pémétréxed *versus* docétaxel dans le CBNPC - Population en Intention de Traiter

	Pémétréxed	Docétaxel
Survie (mois)	(N = 283)	(N = 288)
• Médiane (mois)	8,3	7,9
• IC 95 % pour la médiane	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• Risque relatif	0,99	
• IC 95 % pour le risque relatif	(0,82-1,20)	
• Test de Non-infériorité (risque relatif valeur du p)	0,226	
Survie sans Progression (mois)	(N = 283)	(N = 288)
• Médiane	2,9	2,9
• Risque relatif (IC 95 %)	0,97 (0,82-1,16)	
Temps jusqu'à échec du traitement (mois)	(N = 283)	(N = 288)
• Médian	2,3	2,1
• Risque relatif (IC 95 %)	0,84 (0,71-0,997)	
Réponse (N: qualifié pour la réponse)	(N = 264)	(N = 274)
• Taux de réponse (%) (IC 95 %)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Maladie stable (%)	45,8	46,4
Abréviations : IC = intervalle de confiance; N = population totale.		

CBNPC, traitement en première ligne :

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant pémétréxed plus cisplatine *versus* gemcitabine plus cisplatine chez les patients chimio naïfs atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) a montré que pémétréxed plus cisplatine (population en Intention de Traiter (ITT) N = 862) avait atteint son objectif principal et montrait une efficacité clinique similaire à la gemcitabine plus cisplatine (population en ITT N = 863) en survie globale (risque relatif ajusté 0,94 ; IC 95 % = 0,84-1,05). Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1.

L'analyse primaire d'efficacité était basée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont été également évaluées sur la population Qualifiée au Protocole (QP). Les analyses d'efficacité utilisant la population QP sont en accord avec celles utilisant la population en ITT et soutiennent la non-infériorité de pémétréxed - cisplatine *versus* gemcitabine - cisplatine.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires entre les bras de traitement : la médiane de la SSP était de 4,8 mois pour pémétréxed plus cisplatine *versus* 5,1 mois pour gemcitabine plus cisplatine (risque relatif ajusté 1,04 ; IC 95 % = 0,94-1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (95% IC = 27,3-33,9) pour pémétréxed plus cisplatine *versus* 28,2 % (95% IC = 25,0-31,4) pour gemcitabine plus cisplatine. Les données sur la SSP étaient partiellement confirmées par une revue indépendante (400/1 725 patients étaient sélectionnés au hasard pour cette revue).

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a démontré des différences cliniquement pertinentes en terme de survie en fonction de l'histologie, voir tableau ci-dessous.

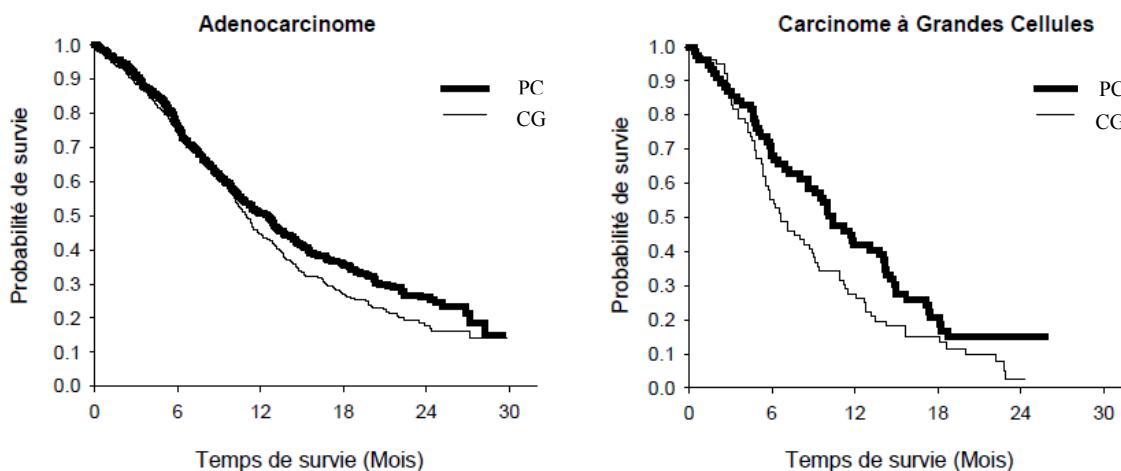
Résultats d'efficacité de pémétréxed + cisplatine *versus* gemcitabine + cisplatine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petite cellule – population en ITT et sous-groupes histologiques.

Population en ITT et sous-groupes histologiques	Médiane de survie globale en mois (IC 95 %)				Risque relatif ajusté (IC 95 %)	Supériorité valeur de p
	Pémétréxed + Cisplatine		Gemcitabine + Cisplatine			
Population en ITT (N = 1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adénocarcinome (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Grandes cellules (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Autre (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Cellules squameuses (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; ITT : Population en Intention de Traiter ; N = taille population totale.

^a statistiquement significatif pour la non infériorité, un intervalle de confiance entier pour le risque relatif bien en-dessous de 1,17645 fois la marge de non-infériorité (p < 0,001).

Graphique de Kaplan Meier sur la survie globale par histologie



PC : Pémétréxed + Cisplatine
 GC : Gemcitabine + Cisplatine

Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de tolérance de pémétréxed plus cisplatine.

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

CBNPC, traitement de maintenance :

JMEN

Une étude clinique de phase 3 (JMEN) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la tolérance du traitement de maintenance par pémétréxed associé aux meilleurs soins de support (BSC) (N = 441) par rapport au placebo associé aux meilleurs soins de support (BSC) (N = 222) chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec la gemcitabine, le paclitaxel, ou le docétaxel. Le doublet en traitement de première ligne contenant du pémétréxed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la tolérance ont été évaluées dès randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). La médiane du nombre de cycles reçus par les patients a été de 5 cycles dans le bras pémétréxed et de 3,5 dans le bras placebo. Un total de 213 patients (48,3 %) a complété ≥ 6 cycles de traitement et un total de 103 patients (23,4 %) a complété ≥ 10 cycles de traitement avec pémétréxed.

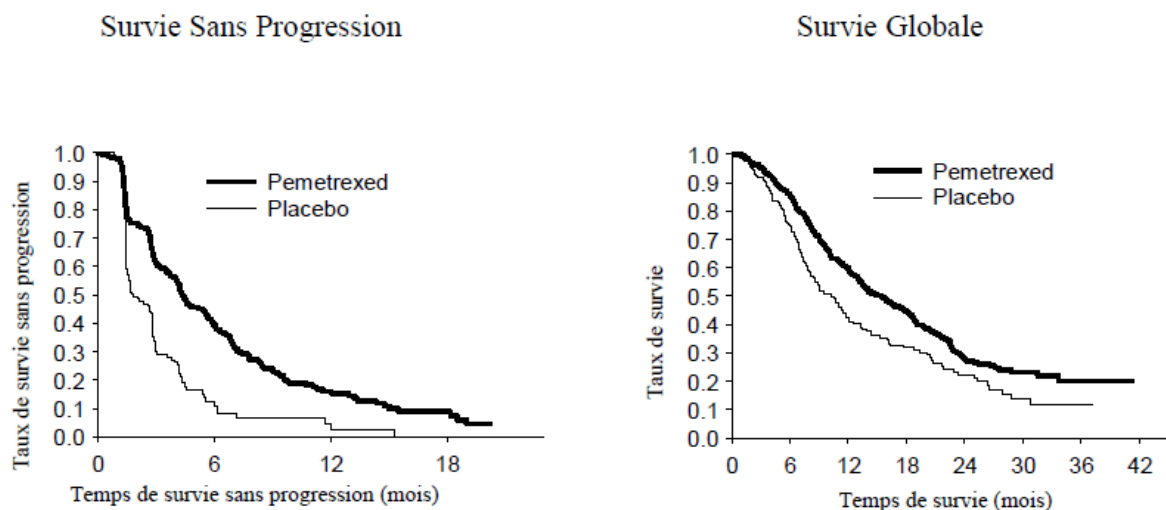
L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative en SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (N = 581, population revue indépendamment ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60, IC 95 % : 0,49-0,73, $p < 0,00001$). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP. La survie globale médiane pour la population globale (N = 663) était de 13,4 mois pour le bras pémétréxed et 10,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,79 (IC 95 % = 0,65-0,95 ; $p = 0,01192$).

En accord avec les autres études cliniques impliquant le pémétréxed, une différence en termes d'efficacité en fonction de l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN. Pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (N = 430, population revue indépendamment) la SSP médiane était de 4,4 mois pour le bras pémétréxed et de 1,8 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,47 (IC 95 % = 0,37-0,60, $p = 0,00001$). La survie globale médiane pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (N = 481) était de 15,5 mois pour le bras pémétréxed et 10,3 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,70 (95% IC = 0,56-0,88, $p = 0,002$). En incluant la phase d'induction, la survie globale médiane chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois pour le bras pémétréxed et 13,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,71 (95% IC = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Les résultats sur la SSP et la survie globale chez les patients avec une histologie de type épidermoïde n'ont suggéré aucun avantage pour pémétréxed par rapport au placebo.

Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes observées concernant le profil de tolérance de pémétréxed au sein des sous-groupes histologiques.

JMEN : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale versus placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l’histologie n’est pas à prédominance épidermoïde :



PARAMOUNT

Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l’efficacité et la tolérance de pémétrexed poursuivi en traitement de maintenance associé aux meilleurs soins de support (BSC) (N = 359) par rapport au placebo associé aux meilleurs soins de support (BSC) (N = 180) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dès lors que l’histologie n’est pas à prédominance épidermoïde et dont la maladie n’a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet pémétrexed associé au cisplatine. Parmi les 939 patients traités par pémétrexed plus cisplatine en induction, 539 patients ont été randomisés pour un traitement de maintenance par pémétrexed ou par placebo. Parmi les patients randomisés, 44,9% avaient une réponse complète ou partielle et 51,9% avaient une maladie stable suite au traitement pémétrexed plus cisplatine en induction. Les patients randomisés pour le traitement de maintenance devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement pémétrexed plus cisplatine en induction et le début du traitement de maintenance était de 2,96 mois pour les deux bras de traitement (bras pémétrexed et bras placebo). Les patients randomisés ont reçu le traitement de maintenance jusqu’à progression de la maladie.

L’efficacité et la tolérance ont été évaluées à partir de la randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction).

Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement de maintenance avec pémétrexed et 4 cycles de placebo. Un total de 169 patients (47,1 %) ont reçu au moins 6 cycles de pémétrexed en traitement de maintenance, ce qui représente un total d’au moins 10 cycles de pémétrexed.

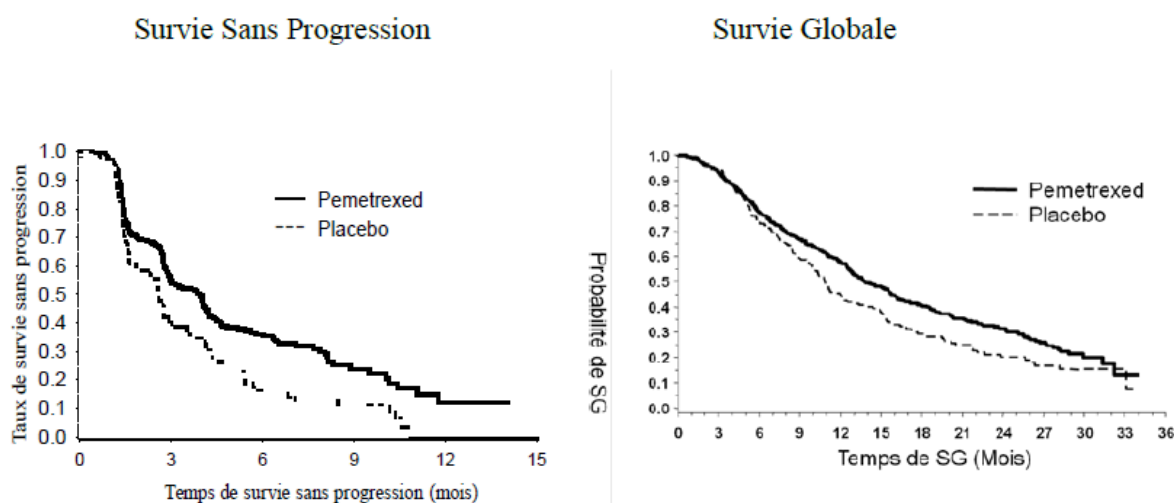
L’étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la Survie Sans Progression (SSP) dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (N = 472, revue indépendante de la population ; médianes respectives de 3,9 mois et 2,6 mois) (risque relatif = 0,64, IC 95 % : 0,51-0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l’évaluation faite par l’investigateur concernant la SSP.

Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l’investigateur, mesurée depuis le début du traitement par pémétrexed plus cisplatine en induction, était de 6,9 mois pour le bras pémétrexed et 5,6 mois pour le bras placebo (risque relatif = 0,59, IC 95% : 0,47-0,74).

Suite à un traitement d’induction avec pémétrexed plus cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétrexed était statistiquement supérieur au placebo pour la Survie Globale (SG) (médiane de 13,9 mois versus 11,0 mois, HR = 0,78, IC95%=0,64-0,96, p=0,0195). Au moment de l’analyse finale de la survie, 28,7% des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétrexed versus 21,7% dans le bras placebo.

L'effet relatif du traitement par pémétréxed était consistant au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse à l'induction, le Performance Status ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de SG et SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans des patients sous pémétréxed étaient de 58% et 32% respectivement, comparés à 45% et 21% pour les patients sous placebo. Depuis le début du traitement d'induction de première ligne avec pémétréxed plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétréxed et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR=0,78, IC95%=0,64-0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3% pour pémétréxed et 71,7% pour le placebo.

PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) pour pémétréxed poursuivi en maintenance versus placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurée depuis la randomisation) :



Les profils de tolérance de pémétréxed en maintenance dans les 2 études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pémétréxed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides recevant des doses de 0,2 à 838 mg/m², en perfusion de 10 minutes. Le pémétréxed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 L/m². Des études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas notablement modifiée par une insuffisance rénale, de quelque degré qu'elle soit. Le métabolisme hépatique du pémétréxed est limité. Le pémétréxed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des premières 24 heures suivant l'administration. Les études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques 3).

La clairance systémique totale de pémétréxed est de 91,8 mL/min et la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 mL/min). La variabilité inter-individuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale du pémétréxed (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C_{max}) augmentent proportionnellement avec la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétréxed sont constantes d'un cycle à l'autre.

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed ne sont pas influencés par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B₁₂ par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétréxed.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétréxed à des souris gravides s'est traduite par une diminution de la viabilité des foetus, une diminution du poids des foetus, une ossification incomplète du squelette et des fentes palatines.

L'administration de pémétréxed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fécondité et par une atrophie testiculaire. Dans une étude conduite chez le chien beagle avec injection de bolus intraveineux pendant 9 mois, des effets sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) ont été observés. Cela suggère que le pémétréxed peut altérer la fécondité masculine. La fécondité féminine n'a pas été étudiée.

Le pémétréxed n'a pas montré de potentiel mutagène que ce soit dans le test d'induction d'aberrations chromosomiques in vitro sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou dans le test d'Ames. Le pémétréxed s'est montré clastogène dans le test in vivo sur micronoyaux de souris.

Il n'a pas été conduit d'étude sur le potentiel carcinogène du pémétréxed.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol E421.

6.2 Incompatibilités

Le pémétréxed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate. En l'absence d'autres études de compatibilité, le pémétréxed ne doit pas être administré avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non entamé

Pémétréxed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
18 mois

Pémétréxed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
2 ans

Pémétréxed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
2 ans

Solution reconstituée et solution diluée:

La stabilité physico-chimique de la solution de Pémétréxed Pfizer a été démontrée pendant 24 heures au réfrigérateur et à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pémétrexed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Pémétrexed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pémétrexed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre de type I avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle contenant 100 mg, 500 mg ou 1000 mg de pémétrexed.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pémétrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de Pémétrexed Pfizer nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. Pémétrexed Pfizer doit être reconstitué uniquement avec de l'eau stérile pour préparations injectables.

Reconstituer le flacon de 100 mg avec 4,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables pour obtenir une solution contenant 25 mg/mL de pémétrexed. Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 5,7 à 7,7. **Une dilution supplémentaire est nécessaire, comme mentionné ci-dessous.**

Reconstituer le flacon de 500 mg avec 20 mL d'eau stérile pour préparations injectables pour obtenir une solution contenant 25 mg/mL de pémétrexed. Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 5,7 à 7,7. **Une dilution supplémentaire est nécessaire, comme mentionné ci-dessous.**

Reconstituer le flacon de 1000 mg avec 40 mL d'eau stérile pour préparations injectables pour obtenir une solution contenant 25 mg/mL de pémétrexed. Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 5,7 à 7,7. **Une dilution supplémentaire est nécessaire, comme mentionné ci-dessous.**

4. Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétrexed doit être alors dilué dans 100 mL de solution de glucose à 5 % pour préparations injectables, sans conservateur et administrer en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
5. Les solutions pour perfusion de pémétrexed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.

6. Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.

7. Les solutions de pémétréxed sont à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/17/1183/001
EU/1/17/1183/002
EU/1/17/1183/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 Avril 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

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

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Royaume-Uni

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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

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

Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

{Carton 100 mg}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pémétréxed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétréxed

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed ditrométhamine).
Après reconstitution, chaque flacon contient 25 mg/mL de pémétréxed.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
100 mg
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Lire la notice à l'intérieur de la boîte avant utilisation.

Flacon à usage unique.

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

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

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

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Veillez lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Éliminer tout contenu inutilisé de façon appropriée.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/17/1183/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

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

{ETIQUETTE FLACON 100 mg}

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

Pémétréxed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétréxed
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Reconstituer et diluer avant utilisation.
Voir la notice.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

{Carton 500 mg}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pémétréxed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétréxed

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 500 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed ditrométhamine).
Après reconstitution, chaque flacon contient 25 mg/mL de pémétréxed.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du mannitol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
500 mg
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Flacon à usage unique.

Pour voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Lire la notice à l'intérieur de la boîte avant utilisation.

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

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

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

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Veillez lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Éliminer tout contenu inutilisé de façon appropriée.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/17/1183/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

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

{Etiquette flacon 500 mg}

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

Pémétrexed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétrexed
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Reconstituer et diluer avant utilisation.
Voir la notice.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

{Carton 1000 mg}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pémétréxed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétréxed

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1000 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed ditrométhamine).
Après reconstitution, chaque flacon contient 25 mg/mL de pémétréxed.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du mannitol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1000 mg
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Flacon à usage unique.

Pour voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Lire la notice à l'intérieur de la boîte avant utilisation.

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

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

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

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Veillez lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Éliminer tout contenu inutilisé de façon appropriée.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/17/1183/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

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

{Etiquette flacon 1000 mg}

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

Pémétréxed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétréxed
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Reconstituer et diluer avant utilisation.
Voir la notice.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1000 mg

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Pémétréxed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Pémétréxed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Pémétréxed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

pémétréxed

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice?

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

1. Qu'est-ce que Pémétréxed Pfizer et dans quel cas est-il utilisé?

Pémétréxed Pfizer est un médicament utilisé dans le traitement du cancer.

Pémétréxed Pfizer est donné en association avec le cisplatine, un autre médicament anticancéreux, comme traitement contre le mésothéliome pleural malin, une forme de cancer qui touche l'enveloppe du poumon, chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Pémétréxed Pfizer est également donné en association avec le cisplatine comme traitement initial des patients atteints d'un cancer du poumon au stade avancé.

Pémétréxed Pfizer peut vous être prescrit si vous avez un cancer du poumon à un stade avancé si votre maladie a répondu au traitement ou si elle n'a pas beaucoup évolué après une chimiothérapie initiale.

Pémétréxed Pfizer est également un traitement pour les patients atteints d'un cancer du poumon au stade avancé dont la maladie a progressé, après avoir reçu une autre chimiothérapie initiale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Pémétréxed Pfizer ?

N'utilisez jamais Pémétréxed Pfizer :

- si vous êtes allergique au pémétréxed ou à l'un des autres composants contenus dans pémétréxed (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez, vous devez interrompre l'allaitement durant le traitement par Pémétréxed Pfizer.
- si vous avez reçu récemment ou allez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien hospitalier avant de recevoir Pémétréxed Pfizer.

Si vous avez ou avez eu des problèmes aux reins, informez-en votre médecin ou votre pharmacien hospitalier car vous ne pouvez peut-être pas recevoir Pémétrexed Pfizer.

Avant chaque perfusion, des prélèvements de sang seront réalisés afin d'évaluer si vos fonctions rénale et hépatique sont correctes et de vérifier que vous avez suffisamment de cellules sanguines pour recevoir Pémétrexed Pfizer. Votre médecin peut décider de modifier la dose ou de repousser le traitement en fonction de votre état général et si votre taux de cellules sanguines est trop bas. Si vous recevez également du cisplatine, votre médecin s'assurera que vous êtes correctement hydraté et que vous recevez un traitement pour prévenir des vomissements avant et après l'administration de cisplatine.

Si vous avez eu ou allez avoir une radiothérapie, informez-en votre médecin, car il peut se produire une réaction précoce ou tardive à la radiothérapie avec Pémétrexed Pfizer.

Si vous avez été récemment vacciné, informez-en votre médecin, car ceci peut possiblement provoquer des effets néfastes avec Pémétrexed Pfizer.

Si vous avez une maladie cardiaque ou des antécédents de maladie cardiaque, informez-en votre médecin.

Si vous avez une accumulation de liquide autour du poumon, votre médecin peut décider d'enlever ce liquide avant l'administration de Pémétrexed Pfizer.

Enfants et adolescents

L'utilisation de pémétrexed dans la population pédiatrique n'est pas appropriée.

Autres médicaments et Pémétrexed Pfizer

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments contre la douleur ou l'inflammation (gonflement), tels que les médicaments appelés « Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens » (AINS), y compris des médicaments obtenus sans ordonnance (tel que l'ibuprofène). Il existe divers types d'AINS avec différentes durées d'action. Selon la date prévue de votre perfusion de pémétrexed et/ou l'état de votre fonction rénale, votre médecin vous indiquera quels médicaments vous pouvez prendre et quand vous pouvez les prendre. En cas de doute, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si certains de vos médicaments sont des AINS.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être ou si vous pensez l'être, informez votre médecin. L'utilisation de pémétrexed doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous les risques potentiels lorsque pémétrexed est donné pendant la grossesse. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par pémétrexed.

Allaitement

Si vous allaitez, informez votre médecin.

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

Fertilité

Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement avec pémétrexed et dans les 6 mois qui suivent son arrêt, et par conséquent d'utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement avec pémétrexed et dans les 6 mois qui suivent son arrêt.

Si vous souhaitez concevoir un enfant durant le traitement ou dans les 6 mois qui suivent le traitement, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. Vous pouvez demander conseil concernant la conservation de sperme avant de débiter votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pémétréxed Pfizer peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent pendant la conduite des véhicules et l'utilisation de machine(s).

3. Comment utiliser Pémétréxed Pfizer ?

La dose de Pémétréxed Pfizer est de 500 milligrammes par mètre carré de votre surface corporelle. Votre taille et de votre poids corporel sont mesurés pour déterminer la surface de votre corps. Votre médecin utilisera cette surface corporelle afin de déterminer la dose exacte qui vous sera administrée. Cette dose peut être ajustée ou le traitement repoussé en fonction du résultat de vos analyses sanguines et de votre état général. Un pharmacien hospitalier, un infirmier ou un médecin mélangera la poudre de Pémétréxed Pfizer avec de l'eau pour préparations injectables et une solution de glucose à 5 % pour préparations injectables avant de vous l'administrer.

Vous recevrez toujours Pémétréxed Pfizer par perfusion dans l'une de vos veines. La perfusion durera approximativement 10 minutes.

Utilisation en association au cisplatine

Votre médecin ou votre pharmacien hospitalier définira la dose en fonction de votre taille et de votre poids. Le cisplatine est également donné par perfusion dans l'une de vos veines et est administré environ 30 minutes après la fin de la perfusion de Pémétréxed Pfizer. La perfusion de cisplatine durera approximativement 2 heures.

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

Médicaments associés

Corticoides : votre médecin vous prescrira des comprimés de corticostéroïdes (équivalent à 4 milligrammes de dexaméthasone 2 fois par jour) que vous devrez prendre le jour précédent, le jour même et le jour suivant le traitement par Pémétréxed Pfizer. Ce médicament vous est donné afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions cutanées que vous pouvez présenter pendant votre traitement anticancéreux.

Supplémentation en vitamines : votre médecin vous prescrira de l'acide folique (vitamine) ou un médicament contenant plusieurs vitamines dont de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes) que vous devrez prendre une fois par jour pendant le traitement par Pémétréxed Pfizer.

Vous devez prendre au moins cinq doses dans les 7 jours qui précèdent la première injection de Pémétréxed Pfizer. Vous devez continuer de prendre l'acide folique pendant les 21 jours après la dernière injection de Pémétréxed Pfizer. Vous recevrez également une injection de vitamine B₁₂ (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de Pémétréxed Pfizer puis environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par Pémétréxed Pfizer). La vitamine B₁₂ et l'acide folique vous sont donnés afin de réduire les effets toxiques éventuels dus au traitement anticancéreux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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

- Fièvre ou infection (fréquent) : si vous avez une température de 38°C ou plus, si vous transpirez ou si vous avez d'autres signes d'infection (parce que vous pouvez avoir des globules blancs en

nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent). L'infection (sepsis) peut être sévère et conduire au décès.

- Si vous commencez à ressentir une douleur à la poitrine (fréquent) ou des palpitations (peu fréquent).
- Si vous avez une douleur, une rougeur, un gonflement ou des plaies au niveau de la bouche (très fréquent).
- Réaction allergique : si vous présentez une éruption cutanée (très fréquent) / une sensation de brûlure ou de fourmillement (fréquent), ou une fièvre (fréquent). Rarement, des réactions de la peau peuvent être sévères et conduire au décès. Contactez votre médecin si vous avez des éruptions sévères, des démangeaisons, ou des cloques qui se forment (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell).
- Si vous êtes fatigué, si vous vous sentez faible, si vous vous essoufflez facilement ou si vous êtes pâle (parce que vous pouvez avoir un taux d'hémoglobine inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Si vous saignez des gencives, du nez ou de la bouche ou si un saignement ne s'arrête pas, si vos urines sont rosées ou rouges, si vous présentez des bleus inattendus (parce que vous pouvez avoir des plaquettes en nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Si vous avez un essoufflement brutal, une douleur intense à la poitrine ou une toux avec des crachats de sang (peu fréquent) (cela peut évoquer un caillot de sang dans les vaisseaux sanguins des poumons).

Les effets indésirables possibles de pémétréxed sont :

Très fréquents (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

Nombre de globules blancs peu élevé
Taux d'hémoglobine peu élevé (anémie)
Nombre de plaquettes peu élevé
Diarrhée
Vomissements
Douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans votre bouche
Nausées
Perte d'appétit
Fatigue
Eruption cutanée
Perte de cheveux
Constipation
Perte de sensibilité
Rein : analyses sanguines anormales

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Réaction allergique : éruption cutanée / sensation de brûlure ou de fourmillement
Infection, incluant sepsis
Fièvre
Déshydratation
Insuffisance rénale
Irritation de la peau et démangeaisons
Douleur au niveau de la poitrine
Faiblesse musculaire
Conjonctivite (inflammation de l'œil)
Troubles de la digestion
Douleurs au niveau du ventre
Modification du goût
Foie : analyses sanguines anormales
Larmolement
Augmentation de la pigmentation de la peau

Peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Insuffisance rénale aiguë

Palpitations

Une inflammation de la paroi de l'œsophage (gosier) a été rapportée avec pémétréxed / radiothérapie.

Colite (inflammation de la paroi du gros intestin qui peut être accompagnée par un saignement intestinal ou rectal)

Pneumopathie interstitielle (lésions sur les alvéoles du poumon).

Œdèmes (excès de liquide dans les tissus, entraînant un gonflement).

Des patients ont rapporté une crise cardiaque, une attaque cérébrale ou une « mini-attaque cérébrale » pendant le traitement par pémétréxed, habituellement lorsqu'il est associé avec un autre traitement anticancéreux.

Pancytopénie- diminution combinée des globules blancs, globules rouges et plaquettes

Pneumopathie radique (atteinte au niveau des alvéoles du poumon associées à une radiothérapie)

pouvant survenir chez des patients également traités par radiothérapie soit avant, pendant ou après leur traitement par pémétréxed.

Douleur, froideur et décoloration au niveau des extrémités ont été rapportées.

Caillots de sang dans les vaisseaux sanguins du poumon (embolie pulmonaire)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

Des réactions de rappel (une éruption cutanée comme un coup de soleil important) qui peut survenir sur la peau ayant été auparavant exposée à la radiothérapie, des jours ou des années après l'irradiation.

Atteintes bulleuses (maladies bulleuses de la peau) - incluant syndrome de Stevens-Johnson et

Syndrome de Lyell

Anémie hémolytique (anémie due à la destruction des globules rouges)

Hépatite (inflammation du foie)

Choc anaphylactique (réaction allergique sévère)

Inconnu: la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

Gonflement des membres inférieurs avec douleur et rougeur

Augmentation de la production d'urine

Sensation de soif et augmentation de la consommation d'eau

Hypernatrémie - augmentation du taux de sodium dans le sang

Inflammation de la peau, principalement des membres inférieurs avec gonflement, douleur et rougeur.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V. En signalant les effets secondaires, vous contribuez à fournir davantage d'information sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pémétréxed Pfizer ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pémétréxed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Le flacon de 100 mg doit être conservé à une température ne dépassant pas 30°C.

Pémétréxed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Le flacon de 500 mg ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pémétréxed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Le flacon de 1 g ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Solutions reconstituées et pour perfusion : S'il est préparé comme indiqué, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 24 heures au réfrigérateur (2°C à 8°C) et à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

La solution reconstituée est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.

Ce médicament est à usage unique ; toute solution non utilisée doit être éliminée selon les procédures locales.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pémétrexed Pfizer

La substance active est le pémétrexed.

Pémétrexed Pfizer 100 mg : Chaque flacon contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed ditrométhamine).

Pémétrexed Pfizer 500 mg : Chaque flacon contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed ditrométhamine).

Pémétrexed Pfizer 1000 mg : Chaque flacon contient 1000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed ditrométhamine).

Après reconstitution, la solution contient 25 mg/mL de pémétrexed. Après reconstitution, la solution doit être diluée par un professionnel de santé avant la perfusion intraveineuse.

L'autre composant est le mannitol.

Qu'est-ce que Pémétrexed Pfizer et contenu de l'emballage extérieur ?

Pémétrexed Pfizer est une poudre pour solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre. C'est une poudre lyophilisée de couleur blanche à jaune pâle ou jaune verdâtre.

Chaque boîte contient un flacon en verre de type I de 100mg, 500mg ou 1000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed ditrométhamine).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane

Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Royaume-Uni

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

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

BE
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

LU
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

BG
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LT
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

CZ
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT
Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

DE
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0) 800 8535555

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK

Hospira UK Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 515500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

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

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Précautions particulières d'élimination et manipulation

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pémétréxed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de Pémétréxed Pfizer nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétréxed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. Pémétréxed Pfizer doit être reconstitué uniquement avec de l'eau stérile pour préparations injectables.

Flacon de Pémétréxed Pfizer 100 mg :

Reconstituer le flacon de 100 mg avec 4,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables pour obtenir une solution contenant 25 mg/mL de pémétréxed.

Flacon de Pémétréxed Pfizer 500 mg :

Reconstituer le flacon de 500 mg avec 20 mL d'eau stérile pour préparations injectables pour obtenir une solution contenant 25 mg/mL de pémétréxed.

Flacon de Pémétréxed Pfizer 1000 mg :

Reconstituer le flacon de 1000 mg avec 40 mL d'eau stérile pour préparations injectables pour obtenir une solution contenant 25 mg/mL de pémétréxed.

Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 5,7 à 7,7. **Une dilution supplémentaire est nécessaire.**

4. Pémétréxed Pfizer doit être alors dilué uniquement avec une solution de glucose à 5 %, sans conservateur. Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétréxed doit être alors dilué dans 100 mL de solution de glucose à 5 % pour préparations injectables, sans conservateur et administrer en perfusion intraveineuse de 10 minutes.

5. Les solutions pour perfusion de pémétréxed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine. Le pémétréxed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate.

6. Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.

7. Les solutions de pémétréxed sont à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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