**ANNEXE I**

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pémétrexed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Pémétrexed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Pémétrexed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Pémétrexed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

*Excipient à effet notoire :*

Chaque flacon contient approximativement 11 mg de sodium.

Pémétrexed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

*Excipient à effet notoire :*

Chaque flacon contient approximativement 54 mg de sodium.

Pémétrexed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 1000 mg de Pémétrexed (sous forme de Pémétrexed disodique hémipentahydraté).

*Excipient à effet notoire :*

Chaque flacon contient approximativement 108 mg de sodium.

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

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

Pémétrexed 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

Pémétrexed 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).

Pémétrexed 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).

Pémétrexed 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**

Posologie

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

*Pémétrexed Pfizer en association avec le cisplatine*

La posologie recommandée de Pémétrexed Pfizer 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 Pémétrexed, 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).

*Pémétrexed Pfizer en monothérapie*

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de Pémétrexed Pfizer 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 Pémétrexed*.* 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 Pémétrexed, 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 Pémétrexed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de Pémétrexed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B12 (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de Pémétrexed puis une fois tous les trois cycles. Les injections ultérieures de vitamine B12 peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de Pémétrexed.

*Surveillance*

Avant chaque administration de Pémétrexed, 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 Pfizer utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tableau 1 – Tableau de modification des doses de Pémétrexed Pfizer**  **(en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques** | |
| Au nadir : PNN < 500 /mm3 et plaquettes  ≥ 50 000 /mm3 | 75% de la dose précédente (pour Pémétrexed Pfizer et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm3 quel que  soit le taux de PNN | 75% de la dose précédente (pour Pémétrexed Pfizer et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm3 avec  saignementa, quel que soit le taux de PNN | 50% de la dose précédente (pour Pémétrexed Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer**  **(en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques** a, b | | |
|  | **Dose de Pémétrexed Pfizer (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 Pfizer 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 Pfizer**  **(en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité** | | |
| **Grade CTC** a | **Dose de Pémétrexed Pfizer (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 Pfizer 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.

*Populations particulières*

*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 de Pémétrexed Pfizer 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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

Pémétrexed Pfizer doit être administré par voie intraveineuse. Pémétrexed Pfizer doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l’administration de Pémétrexed Pfizer et pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de Pémétrexed Pfizer avant administration, voir la 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 pémétrexed 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 pémétrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n’est pas revenu à une valeur ≥ 1 500 cellules/mm3 et leur taux de plaquettes à une valeur ≥ 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints d’insuffisance rénale légère à modérée susceptibles de recevoir un traitement par le pémétrexed, 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 pémétrexed (voir rubrique  4.5).

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces évènements 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 pémétrexed en monothérapie ou en association avec d’autres agents cytotoxiques. La plupart de ces événements ont disparu après l’arrêt du pémétrexed. 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 pémétrexed n’est pas entièrement défini. Une étude de phase 2 du pémétrexed 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 pémétrexed, 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 pémétrexed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétrexed 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 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 (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 pémétrexed 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 3 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l’abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débuter 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 pémétrexed et pendant 6 mois après la fin du traitement (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 pémétrexed. 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.

Excipients

*Pémétrexed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

*Pémétrexed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion*

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

*Pémétrexed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion*

Ce médicament contient 108 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,4 % de l’apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l’OMS de 2 g de sodium par adulte.

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions**

Le pémétrexed 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 pémétrexed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L’administration concomitante de pémétrexed avec des inhibiteurs de l’OAT3 (transporteur d’anions organiques 3) (par exemple : le probénécide, la pénicilline, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs)) diminue la clairance du pémétrexed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pémétrexed.

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 d’acide acétylsalicylique à dose plus élevée (≥ 1,3 g par jour) peuvent diminuer l’élimination du pémétrexed et par conséquent, augmenter la survenue d’effets indésirables dus au pémétrexed. Des précautions doivent donc être prises lors de l’administration concomitante de fortes doses d’AINS ou d’acide acétylsalicylique et de pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed (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 rofécoxib, leur administration concomitante avec le pémétrexed 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 pémétrexed (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 myélosuppression du pémétrexed.

Le pémétrexed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études in vitro sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pémétrexed 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**

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Le pémétrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétrexed et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Il doit être conseillé aux hommes d’utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d’enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt.

Grossesse

Il n'y a pas de données concernant l’utilisation du pémétrexed chez la femme enceinte, cependant le pémétrexed, 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 pémétrexed 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

On ne sait pas si lepémétrexed est excrété dans le lait maternel et un risque d’effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peut être exclu. L’allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le pémétrexed (voir rubrique 4.3).

Fertilité

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

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

Les effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n’ont pas été étudiés. Toutefois, il a été rapporté que le pémétrexed 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 sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par pémétrexed, en monothérapie ou en association, ont été 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, alopécie, fatigue, déshydratation, éruption cutanée, infection/sepsis et neuropathie. Des effets rarement observés incluent : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, associés au pémétrexed utilisé soit en monothérapie soit en association avec le cisplatine, issus des études pivotales d’enregistrement (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN et PARAMOUNT) et de la notification spontanée post-commercialisation.

Les événements indésirables sont listés par classe de système d’organes selon la classification MedDRA. La convention suivante a été utilisée pour la classification par fréquence : très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 4. Fréquences des événements indésirables de tout grade, quel que soit le lien de causalité, issus des études pivotales d’enregistrement : JMEI (pémétrexed *versus* docétaxel), JMDB (pémétrexed et cisplatine *versus* gemcitabine et cisplatine), JMCH (pémétrexed plus cisplatine *versus* cisplatine), JMEN et PARAMOUNT (pémétrexed plus le meilleur traitement symptomatique *versus* placebo plus le meilleur traitement symptomatique) et de la notification spontanée post-commercialisation.**

| **Classe de système d’organes**  **(MedDRA)** | **Très fréquent** | **Fréquent** | **Peu fréquent** | **Rare** | **Très rare** | **Fréquence indéterminée** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infections et infestations | Infectiona  Pharyngite | Sepsisb |  |  | Dermo-hypodermite |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie  Leucopénie  Diminution de l’hémoglobine | Neutropénie fébrile  Diminution du nombre de plaquettes | Pancytopénie | Anémie hémolytique auto-immune |  |  |
| Affections du système immunitaire |  | Hypersensibilité |  | Choc anaphylactique |  |  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition |  | Déshydratation |  |  |  |  |
| Affections du système nerveux |  | Trouble du goût  Neuropathie périphérique motrice  Neuropathie périphérique sensorielle  Sensations vertigineuses | Accident vasculaire cérébral  Accident vasculaire cérébral ischémique  Hémorragie intracrânienne |  |  |  |
| Affections oculaires |  | Conjonctivite  Sécheresse oculaire  Hypersécrétion lacrymale  Kératoconjonctivite sèche  Œdème palpébral  Maladie de la surface oculaire |  |  |  |  |
| Affections cardiaques |  | Insuffisance cardiaque  Arythmie | Angor  Infarctus du myocarde  Coronaropathie  Arythmie supraventriculaire |  |  |  |
| Affections vasculaires |  |  | Ischémie périphériquec |  |  |  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |  |  | Embolie pulmonaire  Pneumopathie interstitiellebd |  |  |  |
| Affections gastro-intestinales | Stomatite  Anorexie  Vomissement  Diarrhée  Nausées | Dyspepsie  Constipation  Douleur abdominale | Hémorragie rectale  Hémorragie gastro-intestinale  Perforation intestinale  Œsophagite  Colitee |  |  |  |
| Affections hépatobiliaires |  | Elévation de l’alanine aminotransférase  Elévation de l’aspartate aminotransférase |  | Hépatite |  |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Eruption cutanée  Exfoliation cutanée | Hyperpigmentation  Prurit  Erythème polymorphe  Alopécie  Urticaire |  | Erythème | Syndrome de Stevens-Johnsonb  Nécrolyse épidermique  toxiqueb  Pemphigoïde  Dermatite bulleuse  Epider­molyse bulleuse acquise  Œdème érythémateuxf  Pseudocellulite  Dermatite  Eczéma  Prurigo |  |
| Affections du rein et des voies urinaires | Diminution de la clairance de la créatinine  Augmentation de la créatininémiee | Insuffisance rénale  Diminution du débit de filtration glomérulaire |  |  |  | Diabète insipide néphrogénique  Nécrose tubulaire rénale |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue | Pyrexie  Douleur  Œdème  Douleur thoracique  Inflammation des muqueuses |  |  |  |  |
| Investigations |  | Elévation de la gamma-glutamyltransférase |  |  |  |  |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures |  |  | Œsophagite radique  Pneumopathie radique | Phénomène de rappel de la zone irradiée |  |  |

a avec et sans neutropénie

b avec des cas d’issue fatale

c conduisant parfois à une nécrose des extrémités

d avec une insuffisance respiratoire

e observé uniquement en association avec le cisplatine

f principalement des membres inférieurs

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**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 pémétrexed doit être envisagée.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l’acide folique, Code ATC : L01BA04.

Le pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 polyglutamatés ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

L’Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec le médicament de référence contenant du pémétrexed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l’utilisation pédiatrique).

Efficacité clinique

*Mésothéliome*

L’étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant pémétrexed 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 pémétrexed et cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en termes 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 :

**Tableau 5. Résultats d’efficacité de pémétrexed + cisplatine *versus* cisplatine dans le mésothéliome pleural malin**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Patients randomisés et traités** | | **Patients totalement**  **supplémentés** | |
| **Paramètre d’efficacité** | **Pémétrexed / Cisplatine**  **(N = 226)** | **Cisplatine**  **(N = 222)** | **Pémétrexed / 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 (pa) | 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 (pa) | 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 (pa) | 0,001 | | 0,001 | |
| Taux de réponse globaleb | 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 (pa\*) | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Abréviation : IC = intervalle de confiance  a La valeur de p s’applique à la comparaison entre les bras  b Dans le bras pémétrexed /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 pémétrexed /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 pémétrexed /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 pémétrexed seul sont limitées. Pémétrexed 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 pémétrexed *versus* docétaxel chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localementavancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a montré des temps de survieglobale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétrexed (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 pémétrexed. 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 pémétrexed 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 sécurité de pémétrexed.

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 pémétrexed 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).

**Tableau 6.** **Résultats d’efficacité de pémétrexed *versus* docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT**

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

*CBNPC, traitement en première ligne*

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed - cisplatine *versus* gemcitabine - cisplatine.

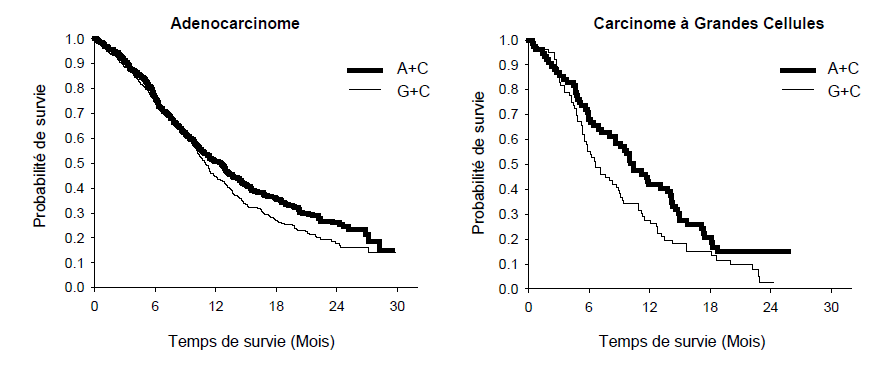
La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires entre les bras de traitement : la médiane de la SSP était de 4,8 mois pour pémétrexed plus cisplatine *versus* 5,1 mois pour gemcitabine plus cisplatine (risque relatif ajusté 1,04 ; IC 95 % = 0,94 - 1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (95% IC = 27,3 - 33,9) pour pémétrexed 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 termes de survie en fonction de l’histologie, voir tableau ci-dessous.

**Tableau 7. Résultats d’efficacité de pémétrexed + 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 (HR)**  **ajusté**  **(IC 95 %)** | **Supériorité valeur de p** |
| **Pémétrexed + 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 | 0,94a  (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

CG

PC

CG

PC : Pémétrexed + Cisplatine

GC : Gemcitabine + Cisplatine

Aucune différence cliniquement significative n’était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité de pémétrexed plus cisplatine.

Les patients traités avec pémétrexed 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 detransfusions de plaquettes (1,8% *versus* 4,5 %, p = 0,002). Les patients nécessitaient également uneadministration 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 sécurité du traitement de maintenance par pémétrexed 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 doublé en traitement de première ligne contenant du pémétrexed 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 sécurité 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 pémétrexed 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 pémétrexed.

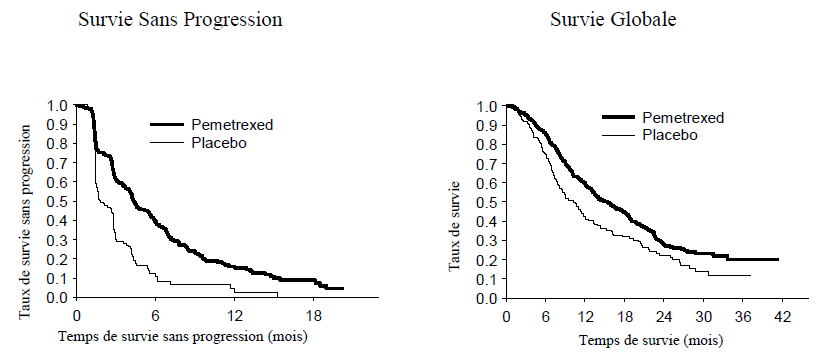
L’étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative en SSP dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (N = 581, population revue indépendamment ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60, IC 95 % : 0,49 - 0,73, p < 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 pémétrexed 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 pémétrexed, 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed par rapport au placebo.

Il n’y a pas eu de différences cliniquement pertinentes observées concernant le profil de sécurité de pémétrexed 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 :**



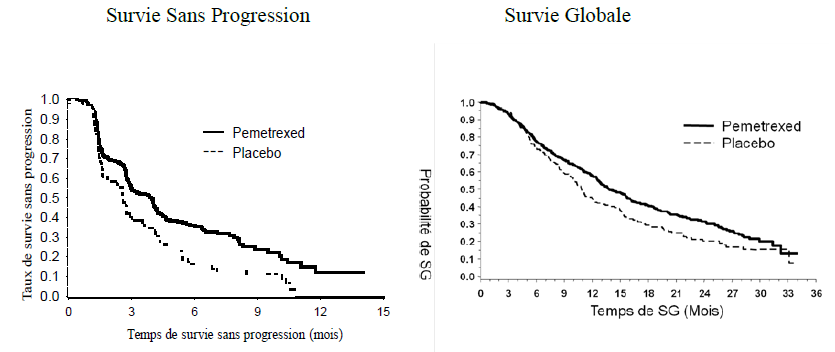
*PARAMOUNT*

Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l’efficacité et la sécurité 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 sécurité 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, IC 95% = 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 pémétrexed était constant 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 pémétrexed 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 pémétrexed plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétrexed et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR = 0,78, IC 95% = 0,64-0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l’étude était de 64,3% pour pémétrexed et 71,7% pour le placebo.

**PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) pour pémétrexed 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 sécurité de pémétrexed en maintenance dans les 2 études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed 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 pémétrexed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m². Des études *in vitro* indiquent que le pémétrexed 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 pémétrexed est limité. Le pémétrexed 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 pémétrexed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d’anions organiques 3). La clairance systémique totale de pémétrexed 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 pémétrexed (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (Cmax) augmentent proportionnellement avec la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétrexed sont constantes d’un cycle à l’autre.

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed 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 pémétrexed.

**5.3 Données de sécurité préclinique**

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

L'administration de pémétrexed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fertilité 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 pémétrexed peut altérer la fertilité masculine. La fertilité féminine n’a pas été étudiée.

Le pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed.

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)

Acide chlorhydrique (pour ajustement pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement pH)

**6.2 Incompatibilités**

Le pémétrexed 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 pémétrexed ne doit pas être administré avec d’autres médicaments.

**6.3 Durée de conservation**

Flacon non entamé

3 ans

Solution reconstituée et solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution de Pémétrexed Pfizer, poudre pour solution à diluer pour perfusion, a été démontrée pendant 24 heures après reconstitution dans le flacon original 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**

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**

Pémétrexed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de verre de type I avec un bouchon en caoutchouc contenant 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Boîte de 1 flacon.

Pémétrexed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de verre de type I avec un bouchon en caoutchouc contenant 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Boîte de 1 flacon.

Pémétrexed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de verre de type I avec un bouchon en caoutchouc contenant 1000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

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. Reconstituer le flacon de 100 mg avec 4,2 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur. Reconstituer le flacon de 500 mg avec 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur. Reconstituer le flacon de 1000 mg avec 40 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur. La solution ainsi obtenue contient environ 25 mg/ml de pémétrexed.

Agiter délicatement chaque flacon 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 6,6 à 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**

4. Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétrexed doit être alors dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) 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 pémétrexed sont à usage unique seulement. 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 pémétrexed. L’utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l’eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l’eau. Le pémétrexed n’est pas un agent vésicant. Il n’existe pas d’antidote spécifique en cas d’extravasation de pémétrexed. Quelques cas d’extravasation de pémétrexed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants.

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

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgique

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

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002

EU/1/15/1057/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 novembre 2015.

Date du dernier renouvellement : 10 août 2020.

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pémétrexed Pfizer 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un ml de solution à diluer contient du pémétrexed disodique équivalant à 25 mg de pémétrexed.

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient du pémétrexed disodique équivalant à 100 mg de pémétrexed.

Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient du pémétrexed disodique équivalant à 500 mg de pémétrexed.

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient du pémétrexed disodique équivalant à 1 000 mg de pémétrexed.

Excipient à effet notoire

Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient environ 54 mg de sodium.

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient environ 108 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

La solution à diluer est une solution limpide, incolore à jaune pâle ou jaune verdâtre, pratiquement exempte de particules visibles.

Le pH est compris entre 7,3 et 8,3.

**4. INFORMATIONS CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques**

Mésothéliome pleural malin

Pémétrexed 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

Pémétrexed 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).

Pémétrexed 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).

Pémétrexed 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**

Posologie

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

*Pémétrexed Pfizer en association avec le cisplatine*

La posologie recommandée de Pémétrexed Pfizer 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 Pémétrexed, 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).

*Pémétrexed Pfizer en monothérapie*

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de Pémétrexed Pfizer 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 Pémétrexed*.* 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 Pémétrexed, 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 Pémétrexed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de Pémétrexed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B12 (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de Pémétrexed puis une fois tous les trois cycles. Les injections ultérieures de vitamine B12 peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de Pémétrexed.

*Surveillance*

Avant chaque administration de Pémétrexed, 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 Pfizer utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tableau 1 – Tableau de modification des doses de Pémétrexed Pfizer**  **(en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques** | |
| Au nadir : PNN < 500 /mm3 et plaquettes  ≥ 50 000 /mm3 | 75 % de la dose précédente (pour Pémétrexed Pfizer et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm3 quel que  soit le taux de PNN | 75 % de la dose précédente (pour Pémétrexed Pfizer et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm3 avec  saignementa, quel que soit le taux de PNN | 50 % de la dose précédente (pour Pémétrexed Pfizer 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 Pfizer 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 Pfizer**  **(en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques** a, b | | |
|  | **Dose de Pémétrexed Pfizer (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 À l’exclusion d’une neurotoxicité | | |

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d’ajuster les doses de Pémétrexed Pfizer 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 Pfizer**  **(en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité** | | |
| **Grade CTC** a | **Dose de Pémétrexed Pfizer (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 Pfizer 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.

*Populations particulières*

*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 de Pémétrexed Pfizer 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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

Pémétrexed Pfizer doit être administré par voie intraveineuse. Pémétrexed Pfizer doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l’administration de Pémétrexed Pfizer et pour les instructions concernant la dilution de Pémétrexed Pfizer avant administration, voir la 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 pémétrexed 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 pémétrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n’est pas revenu à une valeur ≥ 1 500 cellules/mm3 et leur taux de plaquettes à une valeur ≥ 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints d’insuffisance rénale légère à modérée susceptibles de recevoir un traitement par le pémétrexed, 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 pémétrexed (voir rubrique  4.5).

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces évènements 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 pémétrexed en monothérapie ou en association avec d’autres agents cytotoxiques. La plupart de ces événements ont disparu après l’arrêt du pémétrexed. 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 pémétrexed n’est pas entièrement défini. Une étude de phase 2 du pémétrexed 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 pémétrexed, 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 pémétrexed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétrexed 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 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 (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 pémétrexed 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 3 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l’abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débuter 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 pémétrexed et pendant 6 mois après la fin du traitement. (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 pémétrexed. 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.

Excipients

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient environ 54 mg de sodium, ce qui équivaut à 2,7 % de l’apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l’OMS de 2 g de sodium par adulte.

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient environ 108 mg de sodium, ce qui équivaut à 5,4 % de l’apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l’OMS de 2 g de sodium par adulte.

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions**

Le pémétrexed 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 pémétrexed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L’administration concomitante de pémétrexed avec des inhibiteurs de l’OAT3 (transporteur d’anions organiques 3) (par exemple : le probénécide, la pénicilline, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs)) diminue la clairance du pémétrexed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pémétrexed.

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 d’acide acétylsalicylique à dose plus élevée (≥ 1,3 g par jour) peuvent diminuer l’élimination du pémétrexed et par conséquent, augmenter la survenue d’effets indésirables dus au pémétrexed. Des précautions doivent donc être prises lors de l’administration concomitante de fortes doses d’AINS ou d’acide acétylsalicylique et de pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed (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 rofécoxib, leur administration concomitante avec le pémétrexed 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 pémétrexed (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 gastro-intestinale et de la myélosuppression du pémétrexed.

Le pémétrexed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pémétrexed 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**

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Le pémétrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétrexed et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Il doit être conseillé aux hommes d’utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d’enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt.

Grossesse

Il n'y a pas de données concernant l’utilisation du pémétrexed chez la femme enceinte, cependant le pémétrexed, 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 pémétrexed 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

On ne sait pas si lepémétrexed est excrété dans le lait maternel et un risque d’effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peut être exclu. L’allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le pémétrexed (voir rubrique 4.3).

Fertilité

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

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

Les effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n’ont pas été étudiés. Toutefois, il a été rapporté que le pémétrexed 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 sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par pémétrexed, en monothérapie ou en association, ont été 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, alopécie, fatigue, déshydratation, éruption cutanée, infection/sepsis et neuropathie. Des effets rarement observés incluent : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, associés au pémétrexed utilisé soit en monothérapie soit en association avec le cisplatine, issus des études pivots d’enregistrement (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN et PARAMOUNT) et de la notification spontanée post-commercialisation.

Les événements indésirables sont listés par classe de système d’organes selon la classification MedDRA. La convention suivante a été utilisée pour la classification par fréquence : très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 4. Fréquences des événements indésirables de tout grade, quel que soit le lien de causalité, issus des études pivots d’enregistrement : JMEI (pémétrexed *versus* docétaxel), JMDB (pémétrexed et cisplatine *versus* gemcitabine et cisplatine), JMCH (pémétrexed plus cisplatine *versus* cisplatine), JMEN et PARAMOUNT (pémétrexed plus le meilleur traitement symptomatique *versus* placebo plus le meilleur traitement symptomatique) et de la notification spontanée post-commercialisation.**

| **Classe de système d’organes**  **(MedDRA)** | **Très fréquent** | **Fréquent** | **Peu fréquent** | **Rare** | **Très rare** | **Fréquence indéterminée** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infections et infestations | Infectiona  Pharyngite | Sepsisb |  |  | Dermo-hypodermite |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie  Leucopénie  Diminution de l’hémoglobine | Neutropénie fébrile  Diminution du nombre de plaquettes | Pancytopénie | Anémie hémolytique auto-immune |  |  |
| Affections du système immunitaire |  | Hypersensibilité |  | Choc anaphylactique |  |  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition |  | Déshydratation |  |  |  |  |
| Affections du système nerveux |  | Trouble du goût  Neuropathie périphérique motrice  Neuropathie périphérique sensorielle  Sensations vertigineuses | Accident vasculaire cérébral  Accident vasculaire cérébral ischémique  Hémorragie intracrânienne |  |  |  |
| Affections oculaires |  | Conjonctivite  Sécheresse oculaire  Hypersécrétion lacrymale  Kératoconjonctivite sèche  Œdème palpébral  Maladie de la surface oculaire |  |  |  |  |
| Affections cardiaques |  | Insuffisance cardiaque  Arythmie | Angor  Infarctus du myocarde  Coronaropathie  Arythmie supraventriculaire |  |  |  |
| Affections vasculaires |  |  | Ischémie périphériquec |  |  |  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |  |  | Embolie pulmonaire  Pneumopathie interstitiellebd |  |  |  |
| Affections gastro-intestinales | Stomatite  Anorexie  Vomissement  Diarrhée  Nausées | Dyspepsie  Constipation  Douleur abdominale | Hémorragie rectale  Hémorragie gastro-intestinale  Perforation intestinale  Œsophagite  Colitee |  |  |  |
| Affections hépatobiliaires |  | Elévation de l’alanine aminotransférase  Elévation de l’aspartate aminotransférase |  | Hépatite |  |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Eruption cutanée  Exfoliation cutanée | Hyperpigmentation  Prurit  Erythème polymorphe  Alopécie  Urticaire |  | Erythème | Syndrome de Stevens-Johnsonb  Nécrolyse épidermique  toxiqueb  Pemphigoïde  Dermatite bulleuse  Epider­molyse bulleuse acquise  Œdème érythémateuxf  Pseudocellulite  Dermatite  Eczéma  Prurigo |  |
| Affections du rein et des voies urinaires | Diminution de la clairance de la créatinine  Augmentation de la créatininémiee | Insuffisance rénale  Diminution du débit de filtration glomérulaire |  |  |  | Diabète insipide néphrogénique  Nécrose tubulaire rénale |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue | Pyrexie  Douleur  Œdème  Douleur thoracique  Inflammation des muqueuses |  |  |  |  |
| Investigations |  | Elévation de la gamma-glutamyltransférase |  |  |  |  |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures |  |  | Œsophagite radique  Pneumopathie radique | Phénomène de rappel de la zone irradiée |  |  |

a avec et sans neutropénie

b avec des cas d’issue fatale

c conduisant parfois à une nécrose des extrémités

d avec une insuffisance respiratoire

e observé uniquement en association avec le cisplatine

f principalement des membres inférieurs

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**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 pémétrexed doit être envisagée.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l’acide folique, Code ATC : L01BA04.

Le pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed 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 polyglutamatés ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

L’Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec le médicament de référence contenant du pémétrexed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l’usage pédiatrique).

Efficacité clinique

*Mésothéliome*

L’étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant pémétrexed 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 pémétrexed et cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en termes 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 :

**Tableau 5. Résultats d’efficacité de pémétrexed + cisplatine *versus* cisplatine dans le mésothéliome pleural malin**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Patients randomisés et traités** | | **Patients totalement**  **supplémentés** | |
| **Paramètre d’efficacité** | **Pémétrexed / Cisplatine**  **(N = 226)** | **Cisplatine**  **(N = 222)** | **Pémétrexed / 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 (pa) | 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 (pa) | 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 (pa) | 0,001 | | 0,001 | |
| Taux de réponse globaleb | 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 (pa\*) | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Abréviation : IC = intervalle de confiance  a La valeur de p s’applique à la comparaison entre les bras  b Dans le bras pémétrexed /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 pémétrexed /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 pémétrexed /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 pémétrexed seul sont limitées.

Pémétrexed 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 pémétrexed *versus* docétaxel chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localementavancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a montré des temps de survieglobale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétrexed (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 pémétrexed. 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 pémétrexed 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 sécurité de pémétrexed.

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 pémétrexed 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).

**Tableau 6.** **Résultats d’efficacité de pémétrexed *versus* docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT**

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

*CBNPC, traitement en première ligne*

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed - cisplatine *versus* gemcitabine - cisplatine.

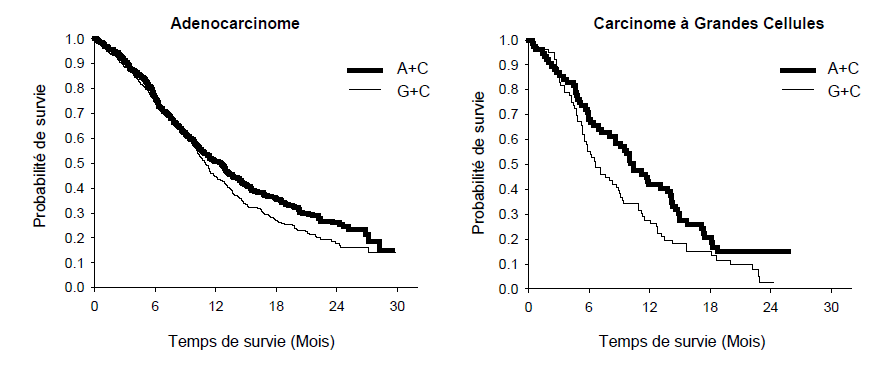
La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires entre les bras de traitement : la médiane de la SSP était de 4,8 mois pour pémétrexed plus cisplatine *versus* 5,1 mois pour gemcitabine plus cisplatine (risque relatif ajusté 1,04 ; IC 95 % = 0,94 - 1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (IC 95 % = 27,3 - 33,9) pour pémétrexed plus cisplatine *versus* 28,2 % (IC 95 % = 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 termes de survie en fonction de l’histologie, voir tableau ci-dessous.

**Tableau 7. Résultats d’efficacité de pémétrexed + 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 (HR)**  **ajusté**  **(IC 95 %)** | **Supériorité valeur de p** |
| **Pémétrexed + 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 | 0,94a  (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

CG

PC

CG

PC : Pémétrexed + Cisplatine

GC : Gemcitabine + Cisplatine

Aucune différence cliniquement significative n’était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité de pémétrexed plus cisplatine.

Les patients traités avec pémétrexed 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 detransfusions de plaquettes (1,8 % *versus* 4,5 %, p = 0,002). Les patients nécessitaient également uneadministration 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 sécurité du traitement de maintenance par pémétrexed 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 doublé en traitement de première ligne contenant du pémétrexed 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 sécurité 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 pémétrexed 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 pémétrexed.

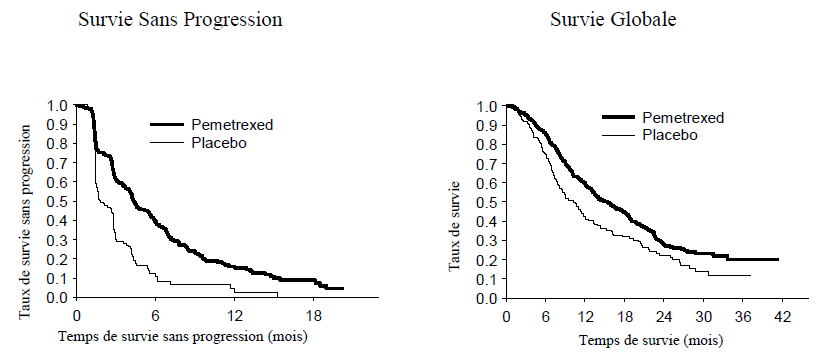
L’étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (N = 581, population revue indépendamment ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60, IC 95 % : 0,49 - 0,73, 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 pémétrexed 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 pémétrexed, 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 pémétrexed 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 pémétrexed et 10,3 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,70 (IC 95% = 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 pémétrexed et 13,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,71 (IC 95 % = 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 pémétrexed par rapport au placebo.

Il n’y a pas eu de différences cliniquement pertinentes observées concernant le profil de sécurité de pémétrexed 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 :**



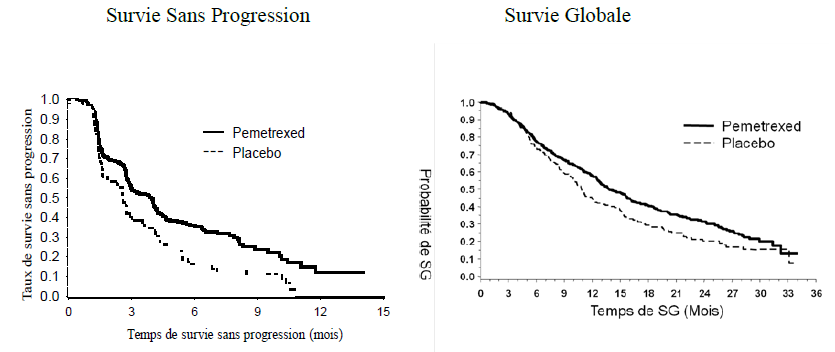
*PARAMOUNT*

Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l’efficacité et la sécurité 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 sécurité 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 %) a 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, IC 95 % = 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 pémétrexed était constant 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 pémétrexed 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 pémétrexed plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétrexed et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR = 0,78, IC 95 % = 0,64-0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l’étude était de 64,3 % pour pémétrexed et 71,7 % pour le placebo.

**PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) pour pémétrexed 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 sécurité de pémétrexed en maintenance dans les 2 études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed 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 pémétrexed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m². Des études *in vitro* indiquent que le pémétrexed 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 pémétrexed est limité. Le pémétrexed 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 pémétrexed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d’anions organiques 3). La clairance systémique totale de pémétrexed 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 pémétrexed (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (Cmax) augmentent proportionnellement avec la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétrexed sont constantes d’un cycle à l’autre.

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed 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 pémétrexed.

**5.3 Données de sécurité préclinique**

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

L'administration de pémétrexed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fertilité 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 pémétrexed peut altérer la fertilité masculine. La fertilité féminine n’a pas été étudiée.

Le pémétrexed 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 pémétrexed 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 pémétrexed.

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

Monothioglycérol

Hydroxyde de sodium (pour ajustement pH)

Eau pour préparations injectables

**6.2 Incompatibilités**

Le pémétrexed 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 pémétrexed ne doit pas être administré avec d’autres médicaments.

**6.3 Durée de conservation**

Flacon non entamé

2 ans

Solution diluée

La stabilité physico-chimique durant l’utilisation de la solution pour perfusion de pémétrexed a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °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**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

**6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur**

Flacon de verre transparent, de type I, recouvert à l’intérieur de dioxyde de silicium, avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et un joint en aluminium comprenant une capsule amovible en plastique. Les flacons peuvent être enveloppés dans des films de protection ONCO-TAIN.

Un flacon contient soit 4 ml, soit 20 ml soit 40 ml de solution à diluer.

Présentations

1 flacon de 4 ml (100 mg/4 ml)

1 flacon de 20 ml (500 mg/20 ml)

1 flacon de 40 ml (1 000 mg/40 ml)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation**

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la dilution du 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. Le volume approprié de la solution à diluer de pémétrexed doit être dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.

4. 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.

5. 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.

6. Les solutions de pémétrexed sont à usage unique seulement. 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 pémétrexed. L’utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l’eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l’eau. Le pémétrexed n’est pas un agent vésicant. Il n’existe pas d’antidote spécifique en cas d’extravasation de pémétrexed. Quelques cas d’extravasation de pémétrexed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non vésicants.

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

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgique

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

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 novembre 2015.

Date du dernier renouvellement : 10 août 2020.

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments (EMA) [https://www.ema.europa.eu.](https://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 (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgique

# 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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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** |

Pémétrexed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

pémétrexed

|  |
| --- |
| **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)** |

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

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

|  |
| --- |
| **3. LISTE DES EXCIPIENTS** |

Excipients : mannitol, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium (voir la notice pour plus d’informations).

|  |
| --- |
| **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU** |

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 flacon

ONCO-TAIN

|  |
| --- |
| **5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION** |

Pour voie intraveineuse

Reconstituer et diluer avant utilisation.

A usage unique seulement

Lire la notice 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 NÉCÉSSAIRE** |

Cytotoxique

|  |
| --- |
| **8. DATE DE PÉREMPTION** |

EXP

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** |

Eliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

|  |
| --- |
| **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/1/15/1057/001

|  |
| --- |
| **13. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

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

|  |
| --- |
| **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** |

Pémétrexed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

pémétrexed

Voie intraveineuse

|  |
| --- |
| **2. MODE D’ADMINISTRATION** |

Reconstituer et diluer avant utilisation.

|  |
| --- |
| **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** |

Pémétrexed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

pémétrexed

|  |
| --- |
| **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)** |

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

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

|  |
| --- |
| **3. LISTE DES EXCIPIENTS** |

Excipients : mannitol, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium (voir la notice pour plus d’informations).

|  |
| --- |
| **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU** |

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 flacon

ONCO-TAIN

|  |
| --- |
| **5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION** |

Pour voie intraveineuse

Reconstituer et diluer avant utilisation.

A usage unique seulement.

Lire la notice 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 NÉCÉSSAIRE** |

Cytotoxique

|  |
| --- |
| **8. DATE DE PÉREMPTION** |

EXP

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** |

Eliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

|  |
| --- |
| **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/1/15/1057/002

|  |
| --- |
| **13. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

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

|  |
| --- |
| **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

Voie intraveineuse

|  |
| --- |
| **2. MODE D’ADMINISTRATION** |

Reconstituer et diluer avant utilisation

|  |
| --- |
| **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** |

Pémétrexed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

pémétrexed

|  |
| --- |
| **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)** |

Chaque flacon contient 1000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

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

|  |
| --- |
| **3. LISTE DES EXCIPIENTS** |

Excipients : mannitol, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium (voir la notice pour plus d’informations).

|  |
| --- |
| **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU** |

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 flacon

ONCO-TAIN

|  |
| --- |
| **5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION** |

Pour voie intraveineuse

Reconstituer et diluer avant utilisation.

A usage unique seulement.

Lire la notice 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 NÉCÉSSAIRE** |

Cytotoxique

|  |
| --- |
| **8. DATE DE PÉREMPTION** |

EXP

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** |

Eliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

|  |
| --- |
| **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/1/15/1057/003

|  |
| --- |
| **13. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

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

|  |
| --- |
| **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 1000 mg}** |

|  |
| --- |
| **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION** |

Pémétrexed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

pémétrexed

Voie intraveineuse

|  |
| --- |
| **2. MODE D’ADMINISTRATION** |

Reconstituer et diluer avant utilisation

|  |
| --- |
| **3. DATE DE PÉREMPTION** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

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

1000 mg

**6. AUTRES**

|  |
| --- |
| **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L’EMBALLAGE EXTÉRIEUR**  **{Carton}** |

|  |
| --- |
| **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** |

Pémétrexed Pfizer 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion

pémétrexed

|  |
| --- |
| **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)** |

Un ml contient du pémétrexed disodique équivalant à 25 mg de pémétrexed.

Un flacon de 4 ml contient du pémétrexed disodique équivalant à 100 mg de pémétrexed.

Un flacon de 20 ml contient du pémétrexed disodique équivalant à 500 mg de pémétrexed.

Un flacon de 40 ml contient du pémétrexed disodique équivalant à 1 000 mg de pémétrexed.

|  |
| --- |
| **3. LISTE DES EXCIPIENTS** |

Excipients : monothioglycérol, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables (voir la notice pour plus d’informations).

|  |
| --- |
| **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU** |

Solution à diluer pour perfusion

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1 000 mg/40 ml

1 flacon

ONCO-TAIN

|  |
| --- |
| **5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION** |

Voie intraveineuse. Diluer avant utilisation.

A usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

|  |
| --- |
| **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE** |

Cytotoxique

|  |
| --- |
| **8. DATE DE PÉREMPTION** |

EXP

|  |
| --- |
| **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** |

|  |
| --- |
| **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/1/15/1057/004 flacon de 100 mg/4 ml

EU/1/15/1057/005 flacon de 500 mg/20 ml

EU/1/15/1057/006 flacon de 1 000 mg/40 ml

|  |
| --- |
| **13. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

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

|  |
| --- |
| **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** |

|  |
| --- |
| **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION** |

Pémétrexed Pfizer 25 mg/ml solution stérile à diluer

pémétrexed

IV

|  |
| --- |
| **2. MODE D’ADMINISTRATION** |

Diluer avant utilisation

|  |
| --- |
| **3. DATE DE PÉREMPTION** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

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

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1 000 mg/40 ml

**6. AUTRE**

# B. NOTICE

**Notice : Information de l’utilisateur**

**Pémétrexed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**Pémétrexed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**Pémétrexed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion**

pémétrexed

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

1. Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
2. Si vous avez d’autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
3. 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 Pémétrexed Pfizer et dans quels cas est-il utilisé ?

2. Quelles sont les informations à connaître avant d’utiliser Pémétrexed Pfizer ?

3. Comment utiliser Pémétrexed Pfizer ?

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

5. Comment conserver Pémétrexed Pfizer ?

6. Contenu de l’emballage et autres informations

1. **Qu’est-ce que Pémétrexed Pfizer et dans quels cas est-il utilisé**

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

Pémétrexed 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.

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

Pémétrexed 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.

Pémétrexed 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.

1. **Quelles sont les informations à connaître avant d’utiliser Pémétrexed Pfizer**

**N’utilisez jamais Pémétrexed Pfizer :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au pémétrexed ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous allaitez, vous devez interrompre l’allaitement durant le traitement par Pémétrexed 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 Pémétrexed 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**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents, car il n’existe pas de données chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans avec ce médicament.

**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 (tels que l’ibuprofène). Il existe divers types d’AINS avec différentes durées d’action. Selon la date prévue de votre perfusion de Pémétrexed Pfizer 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.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole) utilisés pour traiter les brûlures d’estomac et les régurgitations acides.

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

**Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **informez votre médecin**. L’utilisation de Pémétrexed Pfizer doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous les risques potentiels lorsque Pémétrexed Pfizer est donné pendant la grossesse. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Pémétrexed Pfizer et dans les 6 mois après la dernière administration.

**Allaitement**

Si vous allaitez, informez votre médecin.

L’allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Pémétrexed Pfizer.

**Fertilité**

Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d’enfant durant leur traitement avec Pémétrexed Pfizer et dans les 3 mois qui suivent son arrêt, et par conséquent d’utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement avec Pémétrexed Pfizer et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. Si vous souhaitez concevoir un enfant durant le traitement ou dans les 3 mois qui suivent le traitement, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. Pémétrexed Pfizer peut affecter votre capacité à concevoir des enfants. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des conseils concernant la conservation de sperme avant de débuter votre traitement.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Pémétrexed Pfizer peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent pendant la conduite des véhicules et l’utilisation de machines.

**Pémétrexed Pfizer contient du sodium**

*Pémétrexed Pfizer 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

*Pémétrexed Pfizer 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion*

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

*Pémétrexed Pfizer 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion*

Ce médicament contient 108 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 5,4 % de l’apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

**3. Comment utiliser Pémétrexed Pfizer**

La dose de Pémétrexed Pfizer est de 500 milligrammes par mètre carré de votre surface corporelle. Votre taille et 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 Pémétrexed Pfizer avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparation injectable avant de vous l’administrer.

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

Lorsque Pémétrexed Pfizer est utilisé 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 Pémétrexed Pfizer. La perfusion de cisplatine durera approximativement 2 heures.

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

Médicaments associés :

Corticoïdes : 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 Pémétrexed 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 Pémétrexed Pfizer.

Vous devez prendre au moins cinq doses dans les 7 jours qui précèdent la première injection de Pémétrexed Pfizer. Vous devez continuer de prendre l’acide folique pendant les 21 jours après la dernière injection de Pémétrexed Pfizer. Vous recevrez également une injection de vitamine B12 (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de Pémétrexed Pfizer puis environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par Pémétrexed 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 (respectivement, fréquent ou très fréquent) : si vous avez une température de 38 ºC 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 nécrolyse épidermique toxique).
* 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 rougeâtres, si vous présentez des bleus inattendus (parce que vous pouvez avoir des plaquettes en nombre inférieur à la normale, ce qui est 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 Pémétrexed Pfizer sont :

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

Infection

Pharyngite (un mal de gorge)

Faible nombre de granulocytes neutrophiles (un type de globules blancs)

Faible nombre de globules blancs

Faible taux d’hémoglobine

Douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans votre bouche

Perte de l’appétit

Vomissement

Diarrhée

Nausées  
Eruption cutanée

Peau qui pèle

Analyses sanguines anormales montrant une fonctionnalité réduite des reins

Fatigue

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

Septicémie

Fièvre avec un faible nombre de granulocytes neutrophiles (un type de globules blancs)

Faible nombre de plaquettes

Réaction allergique

Déshydratation

Modification du goût

Endommagement des nerfs moteurs pouvant causer faiblesse et atrophie musculaires (perte musculaire), principalement dans les bras et les jambes

Endommagement des nerfs sensoriels pouvant causer une perte de sensation, une douleur de brûlure et une démarche instable

Sensations vertigineuses

Inflammation ou gonflement de la conjonctive (membrane qui tapisse les paupières et couvre le blanc de l’œil)

Sécheresse des yeux

Larmoiement

Sécheresse de la conjonctive (membrane qui tapisse les paupières et couvre le blanc de l’œil) et de la cornée (couche transparente devant l’iris et la pupille)

Gonflement des paupières

Troubles oculaires avec sécheresse, larmoiement, irritation et/ou douleur

Insuffisance cardiaque (affectant la puissance de pompage des muscles de votre cœur)

Rythme cardiaque irrégulier

Indigestion

Constipation

Douleur abdominale

Foie : augmentation dans le sang des substances produites par le foie

Augmentation de la pigmentation de la peau

Démangeaisons de la peau

Eruption cutanée sur le corps où chaque marque ressemble à un centre d’une cible

Perte de cheveux

Urticaire

Reins qui cessent de fonctionner

Réduction du fonctionnement des reins

Fièvre

Douleur

Excès de liquide dans les tissus corporels, entraînant un gonflement

Douleur à la poitrine

Inflammation et ulcération des muqueuses tapissant le tube digestif

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

Diminution du nombre de globules rouges, blancs et des plaquettes

Accident vasculaire cérébral

Type d’accident vasculaire cérébral lorsqu’une artère du cerveau est bouchée

Saignement à l’intérieur du crâne

Angine de poitrine (douleur à la poitrine causée par un flux de sang réduit vers le cœur)

Crise cardiaque

Rétrécissement ou obstruction des artères coronaires

Augmentation du rythme cardiaque

Distribution sanguine insuffisante vers les membres

Blocage dans l’une des artères pulmonaires dans vos poumons

Inflammation et lésions de la muqueuse des poumons avec des problèmes respiratoires

Passage de sang rouge vif depuis l’anus

Saignement dans le tube digestif

Perforation de l’intestin

Inflammation de la muqueuse de l’œsophage

Inflammation de la muqueuse du gros intestin, qui peut être accompagnée par un saignement intestinal ou rectal (observée uniquement en association avec le cisplatine)

Inflammation, œdème, érythème et érosion de la surface de la muqueuse de l’œsophage causée par la radiothérapie

Inflammation des poumons causée par la radiothérapie

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

Destruction des globules rouges

Choc anaphylactique (réaction allergique sévère)

Inflammation du foie

Rougeur de la peau

Eruption cutanée qui se développe dans une zone précédemment irradiée

*Très rares (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 10 000)*

Infection de la peau et des tissus mous

Syndrome de Stevens-Johnson (type de réaction cutanéo-muqueuse sévère qui peut mettre la vie en danger)

Nécrolyse épidermique toxique (type de réaction cutanée sévère qui peut mettre la vie en danger)

Trouble auto-immun qui entraîne des éruptions cutanées et des cloques sur les jambes, les bras et le ventre

Inflammation de la peau caractérisée par la présence de bulles pleines de liquide

Fragilité cutanée, cloques, érosions et lésions de la peau

Rougeur, douleur et gonflement, principalement des membres inférieurs

Inflammation de la peau et de la graisse sous la peau (pseudocellulite)

Inflammation de la peau (dermatite)

Peau qui devient inflammée, qui démange, rouge, craquelée et rugueuse

Taches qui démangent intensément

*Indéterminée : fréquence qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles.*

Type de diabète principalement dû à une pathologie rénale

Troubles des reins impliquant la mort des cellules épithéliales tubulaires qui forment les tubules rénaux

Vous pouvez avoir un de ces symptômes. Vous devez informer votre médecin dès que vous commencez à présenter un de ces effets indésirables.

Si vous souffrez d'un ou de plusieurs symptômes, informez votre médecin.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en [Annexe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Pémétrexed 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 du flacon et sur l’emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Solution reconstituée et solution pour perfusion : Le produit doit être utilisé immédiatement. S’il est préparé comme indiqué, la stabilité physique et chimique de la solution reconstituée et de la solution diluée de pémétrexed ont été démontrées pendant 24 heures au réfrigérateur (2°C à 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 disodique hémipentahydraté).

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

Pémétrexed Pfizer 1000 mg : Chaque flacon contient 1g de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

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.

Les autres composants sont le mannitol (E421), l’acide chlorhydrique (pour ajustement pH) et l’hydroxyde de sodium (pour ajustement pH). Voir rubrique 2 « Pémétrexed Pfizer contient du sodium ».

**Comment se présente 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 de 100 mg, 500 mg ou 1000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgique

**Fabricant**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 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 | **LT**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. + 370 52 51 4000 |
| **BG**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: +359 2 970 4333 | **LU**  Pfizer SA/NV  Tél/Tel : +32 2 554 62 11 |
| **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 GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **NL**  Pfizer bv  Tel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **NO**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**  Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.  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 Unlimited Company  Tel: 1800 633 363 (toll free)  +44 (0) 1304 616161 | **SI**  Pfizer Luxembourg SARL  Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **SK**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ.: +357 22817690 | **SE**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: +371 670 35 775 |  |

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est** **<{MM/AAAA}>.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://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 :**

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

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. Reconstituer le flacon de 100 mg avec 4,2 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, ce qui donne une solution contenant 25 mg/ml de pémétrexed.

Reconstituer le flacon de 500 mg avec 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, ce qui donne une solution contenant 25 mg/ml de pémétrexed.

Reconstituer le flacon de 1000 mg avec 40 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, ce qui donne une solution contenant 25 mg/ml de pémétrexed.

Agiter délicatement chaque flacon 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 6,6 à 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**

4. Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétrexed doit être alors dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) 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. Le pémétrexed est 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 pémétrexed sont à usage unique uniquement. 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 pémétrexed. L’utilisation de gants est recommandée.

En cas de contact de la solution de pémétrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l’eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l’eau. Le pémétrexed n’est pas un agent vésicant. Il n’existe pas d’antidote spécifique en cas d’extravasation de pémétrexed. Quelques cas d’extravasation de pémétrexed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants.

**Notice : Information de l’utilisateur**

**Pémétrexed Pfizer 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion**

pémétrexed

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

1. Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
2. Si vous avez d’autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
3. 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 Pémétrexed Pfizer et dans quels cas est-il utilisé

2. Quelles sont les informations à connaître avant d’utiliser Pémétrexed Pfizer

3. Comment utiliser Pémétrexed Pfizer

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

5. Comment conserver Pémétrexed Pfizer

6. Contenu de l’emballage et autres informations

1. **Qu’est-ce que Pémétrexed Pfizer et dans quels cas est-il utilisé**

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

Pémétrexed 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.

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

Pémétrexed 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.

Pémétrexed 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.

1. **Quelles sont les informations à connaître avant d’utiliser Pémétrexed Pfizer**

**N’utilisez jamais Pémétrexed Pfizer**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au pémétrexed ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous allaitez, vous devez interrompre l’allaitement durant le traitement par Pémétrexed 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 Pémétrexed 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**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents, car il n’existe pas de données chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans avec ce médicament.

**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 (tels que l’ibuprofène). Il existe divers types d’AINS avec différentes durées d’action. Selon la date prévue de votre perfusion de Pémétrexed Pfizer 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.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole) utilisés pour traiter les brûlures d’estomac et les régurgitations acides.

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

**Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **informez votre médecin**. L’utilisation de Pémétrexed Pfizer doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous les risques potentiels lorsque Pémétrexed Pfizer est donné pendant la grossesse. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Pémétrexed Pfizer et dans les 6 mois après la dernière administration.

**Allaitement**

Si vous allaitez, informez votre médecin.

L’allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Pémétrexed Pfizer.

**Fertilité**

Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d’enfant durant leur traitement avec Pémétrexed Pfizer et dans les 3 mois qui suivent son arrêt, et par conséquent d’utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement avec Pémétrexed Pfizer et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. Si vous souhaitez concevoir un enfant durant le traitement ou dans les 3 mois qui suivent le traitement, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. Pémétrexed Pfizer peut affecter votre capacité à concevoir des enfants. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des conseils concernant la conservation de sperme avant de débuter votre traitement.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Pémétrexed Pfizer peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent pendant la conduite des véhicules et l’utilisation de machines.

**Pémétrexed Pfizer contient du sodium**

Un flacon de 4 ml contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

Un flacon de 20 ml contient environ 54 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table). Cela équivaut à 2,7 % de l’apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Un flacon de 40 ml contient environ 108 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table). Cela équivaut à 5,4 % de l’apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

**3. Comment utiliser Pémétrexed Pfizer**

La dose de Pémétrexed Pfizer est de 500 milligrammes par mètre carré de votre surface corporelle. Votre taille et 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 solution à diluer Pémétrexed Pfizer avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparation injectable avant de vous l’administrer.

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

Lorsque Pémétrexed Pfizer est utilisé 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 Pémétrexed Pfizer. La perfusion de cisplatine durera approximativement 2 heures.

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

Médicaments associés :

Corticoïdes : 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 Pémétrexed 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 Pémétrexed Pfizer.

Vous devez prendre au moins cinq doses dans les 7 jours qui précèdent la première injection de Pémétrexed Pfizer. Vous devez continuer de prendre l’acide folique pendant les 21 jours après la dernière injection de Pémétrexed Pfizer. Vous recevrez également une injection de vitamine B12 (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de Pémétrexed Pfizer puis environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par Pémétrexed 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 (respectivement, fréquent ou très fréquent) : si vous avez une température de 38 ºC 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 nécrolyse épidermique toxique).
* 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 rougeâtres, si vous présentez des bleus inattendus (parce que vous pouvez avoir des plaquettes en nombre inférieur à la normale, ce qui est 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 Pémétrexed Pfizer sont :

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

Infection

Pharyngite (un mal de gorge)

Faible nombre de granulocytes neutrophiles (un type de globules blancs)

Faible nombre de globules blancs

Faible taux d’hémoglobine

Douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans votre bouche

Perte de l’appétit

Vomissement

Diarrhée

Nausées  
Eruption cutanée

Peau qui pèle

Analyses sanguines anormales montrant une fonctionnalité réduite des reins

Fatigue

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

Septicémie

Fièvre avec un faible nombre de granulocytes neutrophiles (un type de globules blancs)

Faible nombre de plaquettes

Réaction allergique

Déshydratation

Modification du goût

Endommagement des nerfs moteurs pouvant causer faiblesse et atrophie musculaires (perte musculaire), principalement dans les bras et les jambes

Endommagement des nerfs sensoriels pouvant causer une perte de sensation, une douleur de brûlure et une démarche instable

Sensations vertigineuses

Inflammation ou gonflement de la conjonctive (membrane qui tapisse les paupières et couvre le blanc de l’œil)

Sécheresse des yeux

Larmoiement

Sécheresse de la conjonctive (membrane qui tapisse les paupières et couvre le blanc de l’œil) et de la cornée (couche transparente devant l’iris et la pupille)

Gonflement des paupières

Troubles oculaires avec sécheresse, larmoiement, irritation et/ou douleur

Insuffisance cardiaque (affectant la puissance de pompage des muscles de votre cœur)

Rythme cardiaque irrégulier

Indigestion

Constipation

Douleur abdominale

Foie : augmentation dans le sang des substances produites par le foie

Augmentation de la pigmentation de la peau

Démangeaisons de la peau

Eruption cutanée sur le corps où chaque marque ressemble à un centre d’une cible

Perte de cheveux

Urticaire

Reins qui cessent de fonctionner

Réduction du fonctionnement des reins

Fièvre

Douleur

Excès de liquide dans les tissus corporels, entraînant un gonflement

Douleur à la poitrine

Inflammation et ulcération des muqueuses tapissant le tube digestif

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

Diminution du nombre de globules rouges, blancs et des plaquettes

Accident vasculaire cérébral

Type d’accident vasculaire cérébral lorsqu’une artère du cerveau est bouchée

Saignement à l’intérieur du crâne

Angine de poitrine (douleur à la poitrine causée par un flux de sang réduit vers le cœur)

Crise cardiaque

Rétrécissement ou obstruction des artères coronaires

Augmentation du rythme cardiaque

Distribution sanguine insuffisante vers les membres

Blocage dans l’une des artères pulmonaires dans vos poumons

Inflammation et lésions de la muqueuse des poumons avec des problèmes respiratoires

Passage de sang rouge vif depuis l’anus

Saignement dans le tube digestif

Perforation de l’intestin

Inflammation de la muqueuse de l’œsophage

Inflammation de la muqueuse du gros intestin, qui peut être accompagnée par un saignement intestinal ou rectal (observée uniquement en association avec le cisplatine)

Inflammation, œdème, érythème et érosion de la surface de la muqueuse de l’œsophage causée par la radiothérapie

Inflammation des poumons causée par la radiothérapie

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

Destruction des globules rouges

Choc anaphylactique (réaction allergique sévère)

Inflammation du foie

Rougeur de la peau

Eruption cutanée qui se développe dans une zone précédemment irradiée

*Très rares (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 10 000)*

Infection de la peau et des tissus mous

Syndrome de Stevens-Johnson (type de réaction cutanéo-muqueuse sévère qui peut mettre la vie en danger)

Nécrolyse épidermique toxique (type de réaction cutanée sévère qui peut mettre la vie en danger)

Trouble auto-immun qui entraîne des éruptions cutanées et des cloques sur les jambes, les bras et le ventre

Inflammation de la peau caractérisée par la présence de bulles pleines de liquide

Fragilité cutanée, cloques, érosions et lésions de la peau

Rougeur, douleur et gonflement, principalement des membres inférieurs

Inflammation de la peau et de la graisse sous la peau (pseudocellulite)

Inflammation de la peau (dermatite)

Peau qui devient inflammée, qui démange, rouge, craquelée et rugueuse

Taches qui démangent intensément

*Indéterminée : fréquence qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles.*

Type de diabète principalement dû à une pathologie rénale

Troubles des reins impliquant la mort des cellules épithéliales tubulaires qui forment les tubules rénaux

Vous pouvez avoir un de ces symptômes. Vous devez informer votre médecin dès que vous commencez à présenter un de ces effets indésirables.

Si vous souffrez d'un ou de plusieurs symptômes, informez votre médecin.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en [Annexe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Pémétrexed 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 du flacon et sur l’emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Solution pour perfusion : la stabilité physico-chimique durant l’utilisation de la solution pour perfusion de pémétrexed a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °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.

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 conformément à la réglementation en vigueur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l’environnement.

**6. Contenu de l’emballage et autres informations**

**Ce que contient Pémétrexed Pfizer**

La substance active est le pémétrexed. Un ml de solution à diluer contient du pémétrexed disodique équivalant à 25 mg de pémétrexed. La dilution ultérieure doit être effectuée par un professionnel de la santé avant l’administration.

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient du pémétrexed disodique équivalant à 100 mg de pémétrexed.

Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient du pémétrexed disodique équivalant à 500 mg de pémétrexed.

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient du pémétrexed disodique équivalant à 1 000 mg de pémétrexed.

Les autres composants sont le monothioglycérol, l’hydroxyde de sodium (pour ajustement pH) et l’eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Pémétrexed Pfizer contient du sodium ».

**Comment se présente Pémétrexed Pfizer et contenu de l’emballage extérieur**

Pémétrexed Pfizer solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est une solution limpide, incolore à jaune pâle ou jaune verdâtre, pratiquement exempte de particules visibles dans un flacon de verre.

Chaque boîte contient un flacon de 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml ou 1 000 mg/40 ml de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgique

**Fabricant**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 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 | **LT**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +370 52 51 4000 |
| **BG**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: +359 2 970 4333 | **LU**  Pfizer SA/NV  Tél/Tel : +32 2 554 62 11 |
| **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 GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **NL**  Pfizer bv  Tel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **NO**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**  Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.  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 Unlimited Company  Tel: 1800 633 363 (toll free)  +44 (0) 1304 616161 | **SI**  Pfizer Luxembourg SARL  Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **SK**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ.: +357 22817690 | **SE**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: + 371 670 35 775 |  |

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://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 :**

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

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la dilution du 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. Le volume approprié de la solution de pémétrexed doit être alors dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.

4. 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. Le pémétrexed est incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate.

5. 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.

6. Les solutions de pémétrexed 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 pémétrexed. L’utilisation de gants est recommandée.

En cas de contact de la solution de pémétrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l’eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l’eau. Le pémétrexed n’est pas un agent vésicant. Il n’existe pas d’antidote spécifique en cas d’extravasation de pémétrexed. Quelques cas d’extravasation de pémétrexed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non vésicants.