

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Armisarte 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Chaque flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Chaque flacon de 20 ml de solution à diluer contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Chaque flacon de 34 ml de solution à diluer contient 850 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Chaque flacon de 40 ml de solution à diluer contient 1000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

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 transparente, incolore à jaunâtre ou jaune verdâtre.

Le pH est compris entre 7,0 et 8,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin

Le pémétrexed, 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

Le pémétrexed, 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).

Le pémétrexed 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).

Le pémétrexed 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

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

Pémétrexed en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de pémétrexed est de 500 mg/m² de surface corporelle administrée 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 deux 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 en monothérapie

Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de pémétrexed est de 500 mg/m² de surface corporelle administrée 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 sept 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 (NFS) complète doit être réalisée comprenant une numération différentielle leucocytaire et une mesure du taux de plaquettes. 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 $\geq 1\,500$ cellules/mm³ et le nombre de plaquettes $\geq 100\,000$ cellules/mm³.

La clairance de la créatinine doit être ≥ 45 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) doivent être ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT ≤ 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 ou 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 pémétréxed utilisé en monothérapie ou en association avec le cisplatine.

Tableau 1 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques	
Au nadir : PNN < 500 /mm ³ et plaquettes ≥ 50 000 /mm ³	75 % de la dose précédente (pour pémétréxed et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ quel que soit le taux de PNN	75 % de la dose précédente (pour pémétréxed et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ avec saignement ^a , quel que soit le taux de PNN	50 % de la dose précédente (pour pémétréxed 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 pémétréxed 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 pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques^{a,b}		
	Dose de pémétréxed (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 du National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

^b A l'exclusion d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de pémétréxed 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 pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité		
Grade CTC^a	Dose de pémétréxed (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 Critères Communs de Toxicité du National Cancer Institute (CTC v2.0; NCI 1998)

Le traitement par pémétréxed 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 pémétréxed dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique non à petites cellules.

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

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

Insuffisants hépatiques

Aucune relation entre le taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale et la pharmacocinétique du pémétréxed n'a été identifiée. Toutefois, il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez des patients ayant une atteinte hépatique avec un taux de bilirubine $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux d'aminotransférases $> 3,0$ fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou $> 5,0$ fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

Mode d'administration

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

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

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

Un nombre insuffisant de patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min a été étudié. Par conséquent, l'utilisation du pémétréxed chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 45 ml/min n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

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

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée susceptibles de recevoir un traitement par le pémétréxed, les AINS à demi-vie longue doivent être interrompus pendant au moins 5 jours avant, le jour même, et au moins les 2 jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.5).

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

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

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

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

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

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 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 débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed 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 pémétréxed. Une attention particulière devra être

portée à ces patients et il conviendra d'agir avec précaution lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

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

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

Le pémétréxed est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de substances actives néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement retarder la clairance du pémétréxed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L'administration concomitante de pémétréxed 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 pémétréxed. Des précautions doivent être prises lorsque ces substances sont associées au pémétréxed.

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 ($\geq 1,3$ g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pémétréxed et par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pémétréxed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique et de pémétréxed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétréxed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à dose plus élevée doit être évitée les 2 jours avant, le jour même et les 2 jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données concernant les éventuelles interactions avec les AINS à demi-vie longue, tels que le piroxicam ou le rofecoxib, leur administration concomitante avec le pémétréxed chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée doit être interrompue pendant au moins 5 jours avant, le jour même, et au moins les 2 jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la toxicité, en particulier gastro-intestinale et de la myélosuppression du pémétréxed.

Le pémétréxed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pémétréxed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des substances actives métabolisées 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 pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed 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 pémétréxed chez la femme enceinte, cependant le pémétréxed, comme d'autres anti-métabolites, est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les études chez l'animal mettent en évidence une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétréxed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf cas de nécessité absolue, après avoir évalué le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si le pémétréxed 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 pémétréxed (voir rubrique 4.3).

Fertilité

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

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

Le pémétréxed n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il a été rapporté que le pémétréxed pouvait causer une 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 le pémétréxed 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 des toxicités rénales, une élévation des aminotransférases, une alopecie, de la fatigue, une déshydratation, une éruption cutanée, une infection/sepsis et une neuropathie. Des effets rarement observés incluent le 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 pémétréxed 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 : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; très rare : $< 1/10\,000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4. Fréquences des événements indésirables de tout grade, quel que soit le lien de causalité, issus des études pivotales d'enregistrement : JMEI (pémétréxed *versus* docétaxel), JMDB (pémétréxed et cisplatine *versus* gemcitabine et cisplatine), JMCH (pémétréxed plus cisplatine *versus* cisplatine), JMEN et PARAMOUNT (pémétréxed 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	Infection ^a Pharyngite	Sepsis ^b			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 périphérique ^c			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Embolie pulmonaire Pneumopathie interstitielle ^{bd}			
Affections gastro-intestinales	Stomatite Anorexie Vomissement Diarrhée Nausées	Dyspepsie Constipation Douleur abdominale	Hémorragie rectale Hémorragie gastro-intestinale Perforation intestinale Œsophagite Colite ^e			
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-Johnson ^b Nécrolyse épidermique toxique ^b Pemphigoïde Dermatite bulleuse Epidermolyse bulleuse acquise Œdème érythémateux ^f Pseudo-cellulite Dermatite Eczéma Prurigo	

Affections du rein et des voies urinaires	Diminution de la clairance de la créatinine Augmentation de la créatininémie ^e	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-glutamyl-transférase				
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](#).

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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 de la substance active dans les cellules tumorales.

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

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 terme de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

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

Tableau 5. Résultats d'efficacité pémétrexed plus 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) (IC 95 %)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Test du log-rank (p*)	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à progression tumorale (mois) (IC 95 %)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Test du log-rank (p*)	0,001		0,008	
Temps jusqu'à échec du traitement (mois) (IC 95 %)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Test du log-rank (p*)	0,001		0,001	

	Patients randomisés et traités		Patients totalement supplémentés	
Taux de réponse globale** (IC 95 %)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Test exact de Fisher (p*)	< 0,001		< 0,001	

Abréviation : IC=intervalle de confiance

* La valeur de p s'applique à la comparaison entre les bras.

**Dans le bras 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 de deuxième intention

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), localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a montré des temps de survie globale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par 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 pémétréxed *versus* docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT

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

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; HR : risque relatif ; ITT : Population en Intention de Traiter ; n = taille population totale.

CBNPC, traitement en première intention

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

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

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

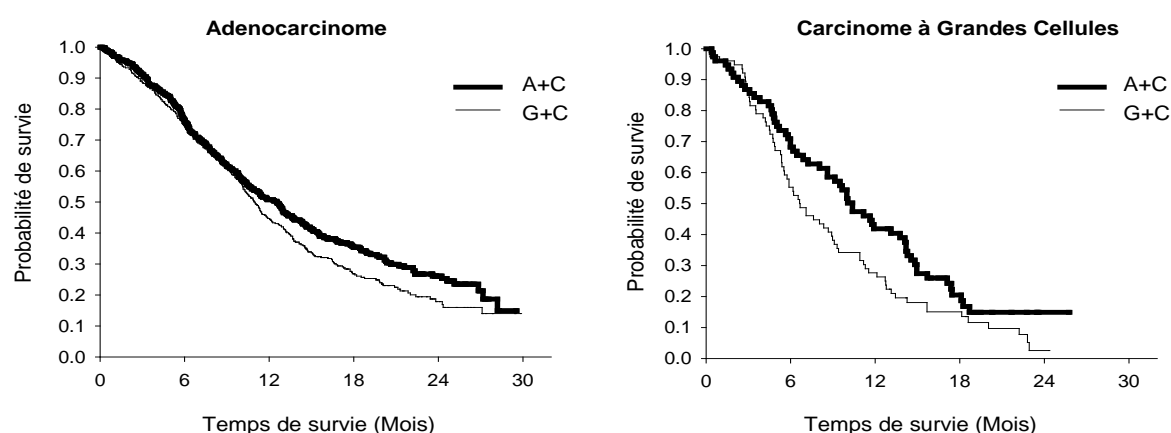
Tableau 7. Résultats d'efficacité de pémétréxed+cisplatine *versus* gemcitabine + cisplatine en première intention de traitement du cancer bronchique non à petites cellules – population en ITT et sous-groupes histologiques.

Population en ITT et sous-groupes histologiques	Médiane de survie globale en mois (IC 95 %)				Risque relatif (HR) ajusté (IC 95 %)	Supériorité valeur p
	Pémétréxed + cisplatine		Gemcitabine + cisplatine			
Population en ITT (N = 1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinome (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



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

Les patients traités avec pémétréxed et cisplatine nécessitaient moins de transfusions (16,4 % *versus* 28,9 %, $p < 0,001$), de transfusions de globules rouges (16,1 % *versus* 27,3 %, $p < 0,001$) et de transfusions de plaquettes (1,8 % *versus* 4,5 %, $p = 0,002$). Les patients nécessitaient également une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4 % *versus* 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/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 d'entretien

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 pémétréxed plus meilleurs soins de support (BSC) ($n = 441$) par rapport au placebo plus 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 intention avec un doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec la gemcitabine, le paclitaxel, ou le docétaxel. Le doublet en traitement de première intention contenant pémétréxed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont reçu le traitement d'entretien jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées dès randomisation après avoir achevé le traitement en première intention (induction). La médiane du nombre de cycles reçus par les patients a été de 5 cycles dans le bras pémétréxed et de 3,5 dans le bras placebo. Un total de 213 patients (48,3 %) a reçu ≥ 6 cycles de traitement et un total de 103 patients (23,4 %) a reçu ≥ 10 cycles de traitement avec pémétréxed.

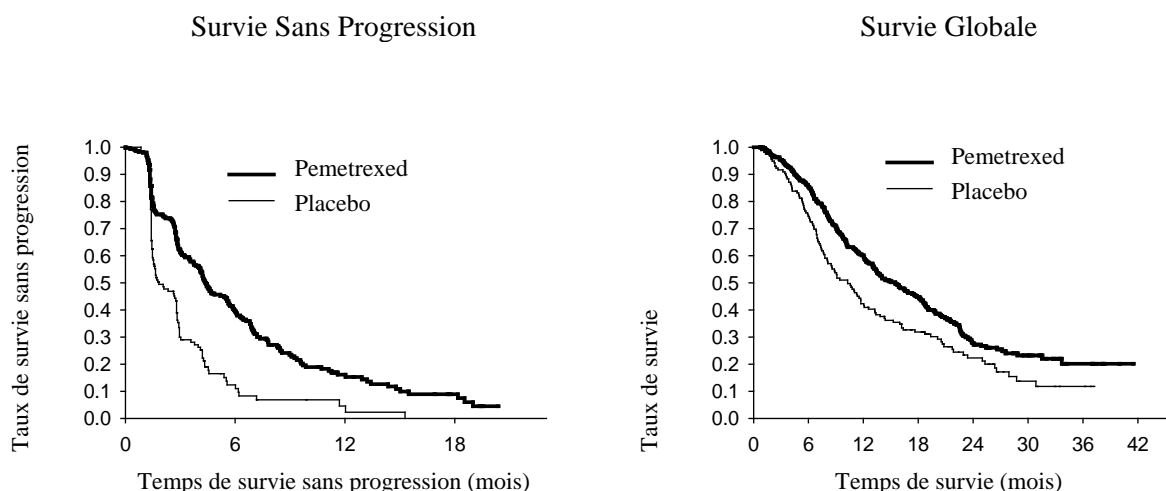
L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative en SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (n = 581, population revue indépendamment ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60, 95 % IC = 0,49-0,73, p <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

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

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

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



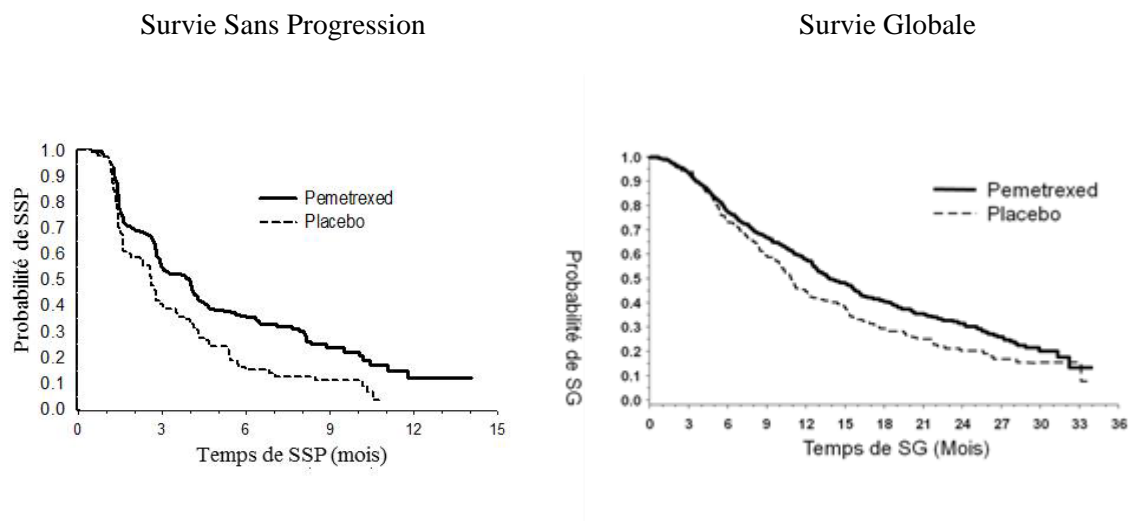
PARAMOUNT

Une étude clinique de Phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité de pémétréxed poursuivi en traitement d'entretien plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 359) par rapport au placebo plus 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 intention avec un doublet pémétréxed associé au cisplatine. Parmi les 939 patients traités par pémétréxed plus cisplatine en induction, 539 patients ont été randomisés pour un traitement d'entretien par pémétréxed 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 pémétréxed plus cisplatine en induction. Les patients randomisés pour le traitement d'entretien devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement pémétréxed plus cisplatine en induction et le début du traitement d'entretien était de 2,96 mois pour les deux bras de traitement (bras pémétréxed et bras placebo). Les patients randomisés ont reçu le traitement d'entretien jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées à partir de la randomisation après avoir achevé le traitement en première intention (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement d'entretien avec pémétréxed et 4 cycles de placebo. Un total de 169 patients (47,1 %) ont reçu au moins 6 cycles de pémétréxed en traitement d'entretien, ce qui représente un total d'au moins 10 cycles de pémétréxed.

L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la Survie Sans Progression (SSP) dans le bras pémétréxed 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 à 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 pémétréxed plus cisplatine en induction, était de 6,9 mois pour le bras pémétréxed et 5,6 mois pour le bras placebo (risque relatif = 0,59, IC à 95 % = 0,47 - 0,74).

Suite à un traitement d'induction avec pémétréxed plus cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétréxed 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 pémétréxed *versus* 21,7 % dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par pémétréxed était cohérent au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse à l'induction, le Performance Status ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de SG et SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans des patients sous pémétréxed étaient de 58 % et 32 % respectivement, comparés à 45 % et 21 % pour les patients sous placebo. Depuis le début du traitement d'induction de première intention avec pémétréxed plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétréxed et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR = 0,78, IC 95 % = 0,64 - 0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3 % pour pémétréxed et 71,7 % pour le placebo.

PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) pour 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 deux 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 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 (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C_{max}) augmentent proportionnellement à 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 pémétréxed n'a pas montré de potentiel mutagène que ce soit dans le test d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou dans le test d'Ames. Le pémétréxed s'est montré clastogène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de souris.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol (pour l'ajustement du pH)
Acide citrique
Méthionine
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

Armisarte contient du trométamol comme excipient. Le trométamol est incompatible avec le cisplatine et entraîne la dégradation du cisplatine.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

18 mois.

Durée de conservation après première ouverture du flacon

Flacon de 4 ml (100 mg/4 ml)

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours entre 2°C et 8°C.

Flacons de 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) et 40 ml (1 000 mg/40 ml)

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 14 jours entre 2°C et 8°C.

Il est possible de percer le bouchon en caoutchouc du flacon et d'en prélever le contenu un maximum de deux fois.

Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion en cours d'utilisation a été démontrée dans une solution de glucose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % pendant 24 heures à température ambiante et 7 jours à température réfrigérée.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C sauf si l'ouverture/la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore (de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc de type I (bromobutyle) et serti par une capsule en aluminium et d'un disque de polypropylène. Les flacons peuvent être ou non enveloppés dans une poche protectrice.

Boîte de 1 flacon de 4 ml (100 mg/4 ml).

Boîte de 1 flacon de 20 ml (500 mg/20 ml).

Boîte de 1 flacon de 34 ml (850 mg/34 ml).

Boîte de 1 flacon de 40 ml (1000 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 de la solution de pémétrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons d'Armisarte nécessaires.
3. Armisarte doit uniquement être dilué avec une solution de glucose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, sans conservateur. Le volume approprié de la solution de pémétrexed doit être dilué à 100 ml avec une solution de glucose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % 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 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 une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
6. Il est possible de percer le bouchon en caoutchouc du flacon et d'en prélever le contenu un maximum de deux fois. Tout médicament non utilisé restant dans le flacon, dont la durée de conservation en cours d'utilisation est dépassée, 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 standards locales appliquées aux autres agents non-vésicants.

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

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

Date de première autorisation : 18 janvier 2016
Date du dernier renouvellement : 13 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 <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 des fabricants responsables de la libération des lots

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Croatie

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italie

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucarest
Roumanie

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (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 réalise 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 réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Sans objet.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Armisarte 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
pémétrexed

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

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Chaque flacon de 4 ml contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Chaque flacon de 20 ml contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Chaque flacon de 34 ml contient 850 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Chaque flacon de 40 ml contient 1000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: trométamol, acide citrique, méthionine, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion.

Flacon de 4 ml

Flacon de 20 ml

Flacon de 34 ml

Flacon de 40 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour voie intraveineuse après dilution.

Doit être dilué uniquement dans une solution de glucose à 5 % ou dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Cytotoxique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islande

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

EU/1/15/1063/001 *flacon de 4 ml*

EU/1/15/1063/002 *flacon de 20 ml*

EU/1/15/1063/004 *flacon de 34 ml*

EU/1/15/1063/003 *flacon de 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**

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Armisarte 25 mg/ml, solution à diluer stérile
pémétrexed
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/4 ml

6. AUTRE

Cytotoxique.

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Armisarte 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
pémétrexed
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. AUTRE

Cytotoxique.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Armisarte 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion pémétrexed

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- 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 qu'Armisarte et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Armisarte
3. Comment utiliser Armisarte
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Armisarte
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Armisarte et dans quels cas est-il utilisé

Armisarte est un médicament utilisé dans le traitement du cancer. Il contient la substance active pémétrexed. Le pémétrexed appartient à un groupe de médicaments connus en tant qu'analogues de l'acide folique qui agit en interrompant des processus essentiels à la division cellulaire.

Armisarte 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.

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

Armisarte 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.

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Armisarte

N'utilisez jamais Armisarte

- si vous êtes allergique 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 Armisarte.
- 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 Armisarte.

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 Armisarte.

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 Armisarte. 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 avant et après l'administration de cisplatine pour prévenir les vomissements.

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 Armisarte.

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

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 d'Armisarte.

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 Armisarte

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments contre la douleur ou l'inflammation (gonflement), tels que les médicaments appelés « Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens » (AINS), incluant 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 d'Armisarte 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.

Comme d'autres médicaments de chimiothérapie il n'est pas recommandé d'utiliser Armisarte en association avec des vaccins vivants atténués. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **informez votre médecin**. L'utilisation d'Armisarte doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous les risques potentiels lorsqu'Armisarte est donné pendant la grossesse. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Armisarte 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 Armisarte.

Fertilité

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Armisarte peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent pendant la conduite des véhicules et l'utilisation de machines.

3. Comment utiliser Armisarte

Armisarte 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion doit être administré uniquement sous le contrôle d'un professionnel de santé. La dose d'Armisarte est de 500 milligrammes par mètre carré de votre surface corporelle. Votre taille et votre poids sont mesurés pour déterminer votre surface corporelle. 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 d'Armisarte avec une solution de glucose à 5 % pour préparation injectable ou une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % avant de vous l'administrer.

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

Lorsqu'Armisarte 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 d'Armisarte. La perfusion de cisplatine durera approximativement 2 heures.

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

Médicaments associés :

Corticoïdes : votre médecin vous prescrira des comprimés de corticostéroïdes (équivalent à 4 milligrammes de dexaméthasone deux fois par jour) que vous devrez prendre le jour précédent, le jour-même et le jour suivant le traitement par Armisarte. 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) par voie orale ou un médicament contenant plusieurs vitamines dont de l'acide folique (350 à 1000 microgrammes) que vous devrez prendre une fois par jour pendant le traitement par Armisarte. Vous devez prendre au moins 5 doses dans les sept jours qui précèdent la première dose d'Armisarte. Vous devez continuer de prendre l'acide folique pendant les 21 jours après la dernière dose d'Armisarte. Vous recevrez également une injection de vitamine B₁₂ (1000 microgrammes) dans la semaine précédant l'administration d'Armisarte puis environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par Armisarte). La vitamine B₁₂ et l'acide folique vous sont donnés afin de réduire les effets toxiques éventuels dus au traitement anticancéreux.

Votre état de santé sera étroitement surveillé durant le traitement. Cette surveillance implique des tests sanguins de routine, ainsi que la vérification de vos fonctions rénales et hépatiques. Votre médecin peut décider de modifier la dose ou de repousser le traitement en fonction des résultats de ces tests.

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°C ou plus, si vous transpirez ou si vous avez d'autres signes d'infection (parce que vous pouvez avoir des globules blancs en nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent). L'infection (sepsis) peut être sévère et conduire au décès.
- Si vous commencez à ressentir une douleur à la poitrine (fréquent) ou des palpitations (peu fréquent).
- Si vous avez une douleur, une rougeur, un gonflement ou des plaies au niveau de la bouche (très fréquent).
- Réaction allergique : si vous présentez une éruption cutanée (très fréquent) / une sensation de brûlure ou de fourmillement (fréquent), ou une fièvre (fréquent). Rarement, des réactions de la peau peuvent être sévères et conduire au décès. Contactez votre médecin si vous avez des éruptions sévères, ou 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).

D'autres effets indésirables possibles d'Armisarte sont :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'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 (pouvant 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 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 (pouvant 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

Rares (pouvant 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 (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- Infection de la peau et des tissus mous
- Syndrome de Stevens-Johnson (type de réaction cutanéomuqueuse 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 et/ou états. Vous devez informer votre médecin dès que vous commencez à présenter un de ces effets indésirables.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. 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](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Armisarte

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

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

Flacon non ouvert

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après première ouverture du flacon

Flacon de 4 ml (100 mg/4 ml)

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours entre 2°C et 8°C.

Flacons de 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) et 40 ml (1 000 mg/40 ml)

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 14 jours entre 2°C et 8°C.

Solution pour perfusion

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et 7 jours à température réfrigérée.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C sauf si l'ouverture/la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Armisarte ne doit pas être administré si la présence de particules est observée.

Toute solution à diluer non utilisée restant dans le flacon et dont la durée de conservation en cours d'utilisation est dépassée doit être éliminée conformément aux réglementations en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Armisarte

La substance active est le pémétréxed. Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide). Une dilution par un professionnel de santé est nécessaire avant son administration.

Chaque flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide)

Chaque flacon de 20 ml de solution à diluer contient 500 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide)

Chaque flacon de 34 ml de solution à diluer contient 850 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed)

Chaque flacon de 40 ml de solution à diluer contient 1000 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide)

Les autres composants sont le trométamol (pour l'ajustement du pH), l'acide citrique, la méthionine, et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Armisarte et contenu de l'emballage extérieur

Armisarte solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) se présente sous forme d'une solution transparente, incolore à jaunâtre ou jaune verdâtre.

Armisarte est conditionné en flacon en verre incolore muni d'un bouchon en caoutchouc et serti par une capsule en aluminium et un disque de polypropylène. Les flacons peuvent être ou non enveloppés dans une poche protectrice.

Chaque boîte d'Armisarte contient un flacon.

Conditionnements :

1 flacon de 4 ml (100 mg/4 ml)

1 flacon de 20 ml (500 mg/20 ml)

1 flacon de 34 ml (850 mg/34 ml)

1 flacon de 40 ml (1000 mg/40 ml)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

Fabricants

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Croatie

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italie

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucarest
Roumanie

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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 de la solution de pémétréxed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons d'Armisarte nécessaires.
3. Armisarte doit uniquement être dilué avec une solution de glucose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, sans conservateur. Le volume approprié de la solution de pémétréxed doit être dilué à 100 ml avec une solution de glucose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
4. Les solutions pour perfusion de pémétréxed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle et polyoléfine. Le pémétréxed est incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate.

Armisarte contient du trométamol comme excipient. Le trométamol est incompatible avec le cisplatine et entraîne la dégradation du cisplatine. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Les lignes intraveineuses doivent être rincées après administration d'Armisarte.

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. Il est possible de percer le bouchon en caoutchouc du flacon et d'en prélever le contenu un maximum de deux fois. Tout médicament non utilisé restant dans le flacon, dont la durée de conservation en cours d'utilisation est dépassée, ainsi que les déchets doivent être éliminés selon les procédures locales.

Préparation et précautions d'administration

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

Solution diluée

La stabilité physique et chimique de la solution pour perfusion en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et 7 jours à température réfrigérée. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

ANNEXE IV

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

Conclusions scientifiques

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

Compte tenu des données disponibles sur la pharmacocinétique du pémétréxed et considérant que les études *in vitro* ont indiqué que le pémétréxed est activement sécrété par le transporteur d'anions organiques 3 (OAT3) et les valeurs CI50 pour les inhibiteurs de la pompe à protons, le PRAC considère qu'une interaction médicamenteuse entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le pémétréxed est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du pémétréxed doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

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

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

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