ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CIAMBRA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Excipient à effet notoire
Chaque flacon contient approximativement 11 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à blanchâtre.
Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8.
L'osmolalité de la solution reconstituée est de 230 à 270 mOsmol/kg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin
CIAMBRA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Cancer bronchique non à petites cellules
CIAMBRA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, lorsque l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

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

CIAMBRA est indiqué en monothérapie dans le traitement de deuxième intention des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, lorsque l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

CIAMBRA doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin disposant d'une qualification dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie

Ce médicament n'est plus autorisé

CIAMBRA en association avec le cisplatine
La posologie recommandée de CIAMBRA est de 500 mg/m^2 de surface corporelle (SC) en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m^2 de SC 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 bénéficier d'un traitement antiémétique adéquat et d'une hydratation appropriée avant et/ou après l'administration de cisplatine (voir également le Résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour des recommandations d'administration spécifiques).

CIAMBRA en monothérapie
Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et ayant bénéficié d'une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de CIAMBRA est de 500 mg/m^2 de SC en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Prémédication
Afin de réduire l'incidence et la gravité des réactions cutanées, un corticostéroïde doit être administré la veille, le jour même et le lendemain de l'administration de pémétrexed. La corticothérapie devra être équivalente à 4 mg de dexaméthasone administrés par voie orale deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Afin de réduire la toxicité du pémétrexed, les patients doivent également recevoir une supplémentation en vitamines (voir rubrique 4.4). Ils doivent prendre quotidiennement de l'acide folique par voie orale ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes). Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises au cours des sept jours précédant la première dose de pémétrexed, et l'administration doit se poursuivre pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière dose de pémétrexed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B_{12} (1 000 microgrammes) au cours de la semaine précédant la première dose de pémétrexed puis une fois tous les trois cycles par la suite. Les injections ultérieures de vitamine B_{12} peuvent être réalisées le jour de l'administration de pémétrexed.

Surveillance
Avant l'administration de chaque dose de pémétrexed, une numération formule sanguine (NFS), comprenant une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doit être réalisée. Avant chaque administration de la chimiothérapie, un bilan biochimique doit être effectué afin d'évaluer les fonctions rénale et hépatique. Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, il est nécessaire que la numération absolue des neutrophiles (NAN) soit supérieure ou égale à 1 500 cellules/mm^3 et que la numération plaquettaire soit supérieure ou égale à 100 000 cellules/mm^3.
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 phosphatase alcaline (PAL), d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de PAL, 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
Les ajustements de la dose au début d'un nouveau cycle doivent être basés sur le nadir des numérations sanguines ou sur la toxicité non hématologique maximale au cours du cycle de traitement précédant. Le traitement peut être différé le temps de la récupération. Dès récupération, les patients peuvent être à nouveau traités selon les recommandations qui figurent dans les tableaux 1, 2 et 3 et s'appliquent à CIAMBRA en monothérapie et en association avec le cisplatine.

ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 1 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Toxicités hématologiques	
Au nadir : NAN < 500/mm^3 et plaquettes ≥ 50 000/mm^3	75 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm^3, quelle que soit la NAN	75 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm^3 avec saignements[a], quelle que soit la NAN	50 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)

[a] Ces critères correspondent à la définition des saignements de grade supérieur ou égal à 2 selon les Critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (CTC v2.0 ; NCI 1998)

En cas d'apparition de toxicités non hématologiques de grade supérieur ou égal à 3 (à l'exception d'une neurotoxicité), le traitement par CIAMBRA doit être suspendu jusqu'au retour à des valeurs inférieures ou égales aux valeurs du patient avant le traitement. Le traitement devra être repris selon les recommandations figurant dans le tableau 2.

Tableau 2 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Toxicités non hématologiques[a, b]		
	Dose de CIAMBRA (mg/m^2)	**Dose de cisplatine (mg/m^2)**
Toute toxicité de grade 3 ou 4, sauf 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] À l'exception d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de CIAMBRA et de cisplatine comme indiqué dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement en cas d'observation d'une neurotoxicité de grade 3 ou 4.

Tableau 3 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Neurotoxicité		
Grade CTC[a]	**Dose de CIAMBRA (mg/m^2)**	**Dose de cisplatine (mg/m^2)**
0 à 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 CIAMBRA 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 en cas d'observation d'une neurotoxicité de grade 3 ou 4.

Populations particulières

Sujets âgés
Dans les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque accru d'effets indésirables pour les patients de 65 ans ou plus par rapport aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de la dose, autres que celles recommandées pour tous les patients, ne sont pas nécessaires.

Ce médicament n'est plus autorisé

Population pédiatrique
Il n'existe aucune utilisation justifiée de CIAMBRA dans la population pédiatrique pour le traitement du mésothéliome pleural malin et du cancer bronchique non à petites cellules.

Insuffisants rénaux (formule standard de Cockcroft et Gault ou débit de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de la clairance sérique du Tc99m-DTPA)
Le pémétrexed est principalement éliminé sous forme inchangée par excrétion rénale. Dans les études cliniques, les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 45 ml/min n'ont pas nécessité d'ajustements de la dose autres que ceux recommandés pour tous les patients. Il n'existe pas suffisamment de données portant sur l'utilisation du pémétrexed chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min. Par conséquent, l'utilisation du pémétrexed dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Insuffisants hépatiques
Aucun lien entre les taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale d'une part et la pharmacocinétique du pémétrexed d'autre part n'a été identifié. Cependant, aucune étude spécifique n'a été menée sur les patients présentant une insuffisance hépatique avec un taux de bilirubine > 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou des 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
CIAMBRA doit être administré par voie intraveineuse. CIAMBRA doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Voir rubrique 6.6 pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de CIAMBRA.

Voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de CIAMBRA avant son administration.

4.3 Contre-indications

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

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Association 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 suppression de la fonction médullaire, qui se traduit par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopénie) (voir rubrique 4.8). La myélosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter cette myélosuppression et le pémétrexed ne devra pas leur être administré tant que leur taux de PNN n'est pas revenu à une valeur supérieure ou égale à 1 500 cellules/mm^3 et leur numération plaquettaire à une valeur supérieure ou égale à 100 000 cellules/mm^3. Les réductions des doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observé au cours du cycle précédent (voir rubrique 4.2).

Une toxicité moindre et une réduction des toxicités hématologiques et non hématologiques de grade 3 /4, telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénie de grade 3 / 4, ont été rapportées en cas de prétraitement par acide folique et vitamine B_{12}. Par conséquent, il est nécessaire d'informer tous les patients traités par pémétrexed de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la

Ce médicament n'est plus autorisé

vitamine B_{12} en tant que 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).

Les études n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients présentant une clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min. Par conséquent, l'utilisation de pémétrexed n'est pas recommandée chez les patients présentant une clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min (voir rubrique 4.2).

Les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, et de l'acide acétylsalicylique (> 1,3 g par jour) 2 jours avant, le jour même et les 2 jours suivant l'administration du pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et éligibles au traitement par pémétrexed, la prise d'AINS à demi-vie d'élimination longue doit être interrompue au moins 5 jours avant, le jour même et au moins les 2 jours suivant l'administration du pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Des événements rénaux graves, notamment 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 événements sont survenus présentaient des facteurs de risque sous-jacents d'apparition d'événements rénaux comme une déshydratation ou 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 sur le pémétrexed d'un troisième compartiment liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, n'est pas complétement défini. Une étude de phase 2 du pémétrexed conduite sur 31 patients présentant des tumeurs solides et un troisième compartiment liquidien stable n'a montré aucune différence en termes de concentrations plasmatiques normalisées ou de clairance par rapport aux patients ne présentant pas de troisième compartiment liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'un troisième compartiment liquidien avant le traitement par 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. Par conséquent, les patients doivent recevoir un traitement antiémétique adéquat et une hydratation appropriée avant et/ou après l'administration du traitement.

Au cours des études cliniques portant sur le pémétrexed, des événements cardiovasculaires graves, y compris des infarctus du myocarde, et des événements cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés et habituellement lorsque le pémétrexed est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8).

L'immunosuppression est fréquente chez les patients cancéreux. Par conséquent, 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 en âge de procréer de ne pas concevoir d'enfant au cours du traitement et pendant les 3 mois suivant 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

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 avant, pendant ou après leur traitement par pémétrexed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

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

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

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le pémétrexed est éliminé principalement sous forme inchangée par les reins par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par ex. aminoglycosides, diurétiques de l'anse, dérivés du platine, ciclosporine) est susceptible d'entraîner une diminution de la clairance du pémétrexed. Cette association doit donc être utilisée avec prudence. Si nécessaire, la clairance de créatinine doit être étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également sécrétées au niveau tubulaire (par ex. probénécide, pénicilline) est susceptible d'entraîner une diminution de la clairance du pémétrexed. Il est nécessaire de faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont associés au pémétrexed. Si nécessaire, la clairance de créatinine doit être étroitement surveillée.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 80 ml/min), de fortes doses d'AINS, (tels que l'ibuprofène à une dose supérieure à 1 600 mg/jour) et d'acide acétylsalicylique à dose plus élevée ($\geq$ 1,3 g par jour) peuvent réduire l'élimination du pémétrexed et donc augmenter la survenue d'effets indésirables dus à celui-ci. Par conséquent, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique lors du traitement par pémétrexed des patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 80 ml/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétrexed et d'AINS (par ex. ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à forte dose doit être évitée 2 jours avant l'administration de pémétrexed, le jour de celle-ci et les 2 jours suivants (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données relatives à l'interaction avec les AINS possédant des demi-vies plus longues, tels que le piroxicam ou le rofécoxib, leur administration doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée au moins 5 jours avant l'administration de pémétrexed, le jour de celle-ci et au moins les 2 jours suivants (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler une éventuelle toxicité, en particulier une myélosuppression ou une toxicité gastro-intestinale.

Le métabolisme hépatique du pémétrexed est limité. Des résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que le pémétrexed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par le CYP3A, le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP1A2.

Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison du risque thrombotique accru chez les patients atteints d'un cancer, l'utilisation d'un traitement anticoagulant est fréquente. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au

Ce médicament n'est plus autorisé

cours de ces maladies ainsi que la possibilité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse nécessitent de mettre en place, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, des contrôles plus fréquents de l'*International Normalised Ratio(INR*).
Association contre-indiquée : vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).
Association déconseillée : vaccins vivants atténués (à l'exception du vaccin contre la fièvre jaune, dont l'utilisation concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie systémique potentiellement mortelle. Ce risque est accru chez les sujets déjà immunodéprimés en raison de 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 est conseillé aux hommes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d'enfant au cours du traitement et pendant les 3 mois suivant son arrêt.

Grossesse
Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de pémétrexed chez la femme enceinte, cependant le pémétrexed, comme d'autres antimétabolites, est suspecté pour entraîner de graves malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Des études menées sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétrexed ne doit être pas utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, après avoir évaluée attentivement le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement
On ne sait pas si le pémétrexed est excrété dans le lait maternel et des effets indésirables chez le nourrisson allaité ne peuvent pas être exclus. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par 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

Le Pémétrexed peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'administration de Pémétrexed peut provoquer de la fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés liés au pémétrexed, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association, sont une myélosuppression, à type d'anémie, neutropénie, leucopénie et thrombopénie ; et des toxicités gastro-intestinales à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. Les autres effets indésirables comprennent les toxicités rénales, l'augmentation des aminotransférases, une alopécie, la fatigue, une déshydratation, des éruptions cutanées, des infections/ sepsis et des neuropathies. Les événements rarement observés comprennent un syndrome de Stevens-Johnson et une 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

Ce médicament n'est plus autorisé

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 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir 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* GEMZAR 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	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				

Ce médicament n'est plus autorisé

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		

Ce médicament n'est plus autorisé

Affections de la peau et du tissus 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 Epider-molyse bulleuse acquise Œdème érythémateux[f] Pseudocellulite Dermatite Eczéma Prurigo	
Affections du rein et des voies urinaires	Dimunition 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-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

Ce médicament n'est plus autorisé

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

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 comprennent une myélosuppression, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, on peut observer une infection, accompagnée ou non de fièvre, une diarrhée et/ou une mucite. En cas de suspicion de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance comprenant des numérations formules sanguines et doivent recevoir, si nécessaire, un traitement symptomatique. L'utilisation de folinate de calcium/acide folinique dans la prise en charge d'un surdosage de pémétrexed doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, analogues de l'acide folique, code ATC : L01BA04

CIAMBRA (pémétrexed) est un agent antinéoplasique antifolique multicible qui agit en interrompant des processus métaboliques cruciaux et folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.
Des études *in vitro* ont montré que le pémétrexed se comporte comme un antifolique multicible en inhibant la thymidylate synthase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes essentielles à la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides de purine. Le pémétrexed est transporté dans les cellules à la fois par le transporteur des folates réduits et la protéine membranaire de liaison des folates. Une fois dans les cellules, le pémétrexed est rapidement et efficacement converti en polyglutamates par l'enzyme appelée folylpolyglutamate synthétase. Les polyglutamates sont retenus dans les cellules et constituent des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps- et concentration-dépendant qui se produit dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamatés possèdent une demi-vie intracellulaire plus longue, ce qui prolonge l'action du médicament dans les cellules cancéreuses.

Efficacité clinique
Mésothéliome
EMPHACIS, une étude de phase III, multicentrique, randomisée et en simple aveugle, comparant l'association pémétrexed/cisplatine au cisplatine chez des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, a montré que les patients traités par pémétrexed et cisplatine avaient un bénéfice cliniquement significatif de 2,8 mois en matière de survie médiane par rapport aux patients recevant du cisplatine en monothérapie.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique et en vitamine B_{12} à faibles doses a été introduite dans le traitement des patients afin d'en diminuer la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été réalisée sur la population constituée par l'ensemble des patients assignés par randomisation à un bras de traitement et ayant reçu le traitement correspondant (randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée sur les patients ayant reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B_{12} pendant toute la durée du traitement à l'étude (patients totalement supplémentés). Les résultats de ces analyses d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant.

Ce médicament n'est plus autorisé

Efficacité de l'association pémétrexed + cisplatine vs 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 à 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 (valeur de p*)	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à la progression tumorale (mois) (IC à 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 (valeur de p*)	0,001		0,008	
Temps jusqu'à l'échec du traitement (mois) (IC à 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 (valeur de p*)	0,001		0,001	
Taux de réponse globale** (IC à 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 (valeur de p*)	< 0,001		< 0,001	

Abréviation : CI = intervalle de confiance
* La valeur de p fait référence à la comparaison entre les bras.
** Dans le bras pémétrexed/cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients totalement supplémentés (N = 167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement pertinents (douleurs et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras pémétrexed/cisplatine (212 patients) par rapport au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée à l'aide de l'échelle des symptômes du cancer pulmonaire (*Lung Cancer Symptom Scale*). Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont également été observées. La différence entre les bras de traitement s'est manifestée par une amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras pémétrexed/cisplatine et une détérioration de celle-ci au fil du temps dans le bras témoin.

Les données portant sur les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et traités uniquement par pémétrexed sont limitées. Le pémétrexed en monothérapie à la dose de 500 mg/m^2 a été étudié chez 64 patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

CBNPC, traitement de deuxième intention :
Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte, comparant le pémétrexed au docétaxel chez des patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique et ayant reçu une chimiothérapie antérieure, a montré une survie médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétrexed (population en intention de traiter (ITT) n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (ITT n = 288). La chimiothérapie antérieure ne comprenait pas le pémétrexed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en matière de survie globale s'est révélée en faveur du pémétrexed (comparé au docétaxel) pour les histologies autres qu'à prédominance épidermoïde (n = 399, 9,3 contre 8,0 mois, HR = 0,78 ; IC à 95 % = 0,61-1,00, p = 0,047) et en faveur du docétaxel pour le carcinome épidermoïde (n = 172, 6,2 contre 7,4 mois, HR = 1,56 ; IC à 95 % = 1,08-2,26, p = 0,018). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité du pémétrexed.

Des données cliniques limitées issues d'un essai séparé de phase III, randomisé et contrôlé suggèrent que les données en matière d'efficacité (survie globale, survie sans progression) du pémétrexed sont similaires pour les patients préalablement traités par docétaxel (n = 41) et ceux n'ayant pas bénéficié d'un traitement par docétaxel (n = 540).

Ce médicament n'est plus autorisé

Efficacité du pémétrexed vs docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT

	Pémétrexed	Docétaxel
Temps de survie (mois)	(n = 283)	(n = 288)
Médiane (mois)	8,3	7,9
IC à 95 % pour la médiane	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
HR	0,99	
IC à 95 % pour le HR	(0,82 - 1,20)	
Test de Non-infériorité (HR) valeur de p	0,226	
Survie sans progression (mois)	(n = 283)	(n = 288)
Médiane	2.9	2.9
HR(IC à 95 %)	0.97 (0.82 – 1.16)	
Temps jusqu'à l'échec du traitement (TET - mois)	(n = 283)	(n = 288)
Médiane	2.3	2.1
HR (IC à 95 %)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Réponse (n : qualifié pour la réponse)	(n = 264)	(n = 274)
Taux de réponse (%) (IC à 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 de la population totale

CBNPC, traitement de première intention :

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte, comparant l'association pémétrexed plus cisplatine à l'association gemcitabine plus cisplatine chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, a montré que l'association pémétrexed plus cisplatine (ITT n = 862) a atteint son critère de jugement principal et a montré une efficacité similaire à celle de l'association gemcitabine plus cisplatine (ITT n = 863) en matière de survie globale (rapport des risques instantanés ajusté = 0,94 ; IC à 95 % = 0,84-1,05). Tous les patients inclus dans cette étude présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont également été réalisées sur la population en per-protocole (PP). Les analyses de l'efficacité réalisées sur la population en PP concordent avec les analyses réalisées sur la population en ITT et vont dans le sens d'une non-infériorité de l'association PC par rapport à l'association GC.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires dans les bras de traitement : la SSP médiane était de 4,8 mois pour l'association pémétrexed plus cisplatine contre 5,1 mois pour l'association gemcitabine plus cisplatine (rapport des risques instantanés ajusté = 1,04 ; IC à 95 % = 0,94-1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (IC à 95 % = 27,3-33,9) pour l'association pémétrexed plus cisplatine contre 28,2 % (IC à 95 % = 25,0-31,4) pour l'association gemcitabine plus cisplatine. Les données relatives à la SSP ont été partiellement confirmées par une revue indépendante (400 patients sur 1 725 ont été sélectionnés au hasard pour cette revue).

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a mis en évidence des différences cliniquement pertinentes en matière de survie en fonction de l'histologie (voir tableau ci-dessous).

Efficacité de l'association pémétrexed + cisplatine vs gemcitabine + cisplatine dans le traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules - Population en ITT et sous-groupes histologiques.

Population en ITT et sous-groupes histologiques	**Survie globale médiane en mois (IC à 95 %)**				**Risque relatif (HR) ajusté (95 % IC)**	**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	0,94[a] (0,84 - 1,05)	0,259

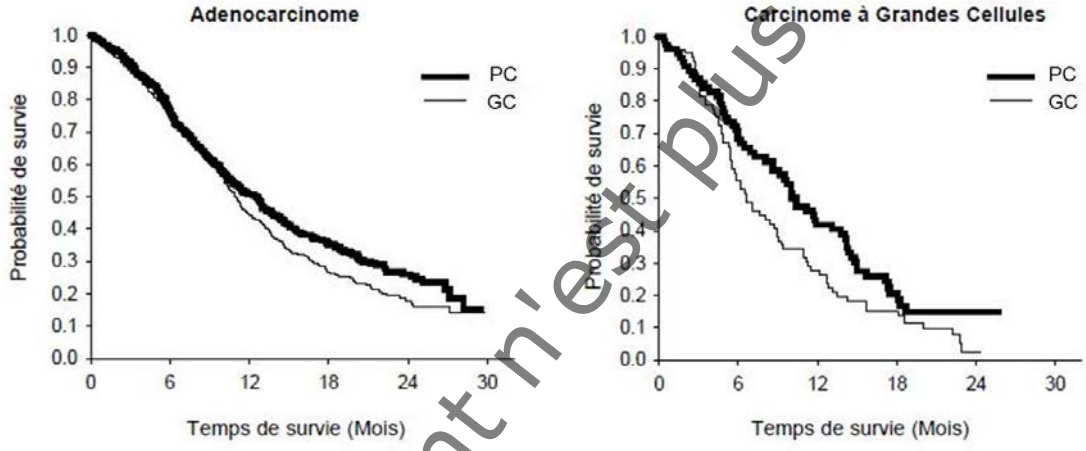
Ce médicament n'est plus autorisé

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 épidermoïdes (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 = intention de traiter ; N = taille de la population totale

[a] Statistiquement significatif pour la non-infériorité, avec l'intégralité de l'intervalle de confiance pour le HR largement en dessous de la marge de non-infériorité de 1,17645 ($p < 0,001$).

Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale par histologie



Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité de l'association pémétrexed + cisplatine.

Les patients traités par pémétrexed et cisplatine ont nécessité moins de transfusions (16,4 % contre 28,9 %, $p < 0,001$), de transfusions de globules rouges (16,1 % contre 27,3 %, $p < 0,001$) et de transfusions de plaquettes (1,8 % contre 4,5 %, $p = 0,002$). Ces patients ont également nécessité une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4 % contre 18,1 %, $p < 0,001$), de G-CSF/GM-CSF (3,1 % contre 6,1 %, $p = 0,004$) et de préparations à base de fer (4,3 % contre 7,0 %, $p = 0,021$).

CBNPC, traitement d'entretien :

Étude JMEN

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude JMEN) a comparé l'efficacité et l'innocuité du traitement d'entretien par pémétrexed accompagné des meilleurs soins de soutien (MSS) (n = 441) avec celles du placebo accompagné des MSS (n = 222) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) et n'ayant pas progressé après 4 cycles d'un traitement de première intention en doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec de la gemcitabine, du paclitaxel ou du docétaxel. Le traitement de première intention en doublet contenant du pémétrexed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients ont bénéficié du traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et l'innocuité ont été mesurées dès la randomisation après la fin du traitement de première intention (induction). Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement d'entretien par pémétrexed et de 3,5 cycles de placebo. Au total, 213 patients (48,3 %) ont terminé 6 cycles ou plus et 103 patients (23,4 %) ont terminé 10 cycles ou plus de traitement par pémétrexed.

Ce médicament n'est plus autorisé

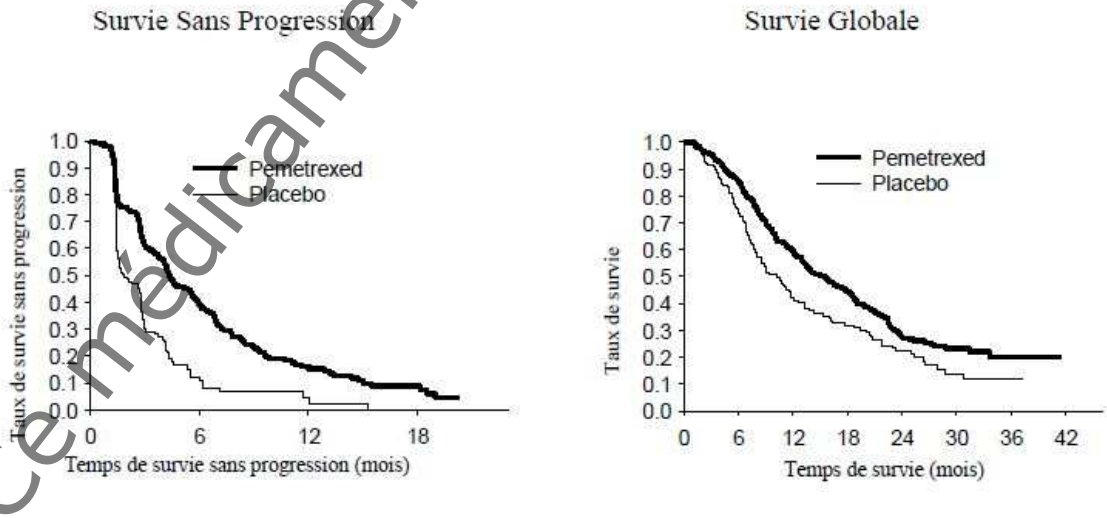
L'étude a atteint son critère de jugement principal et a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (n = 581, population revue de manière indépendante, médianes de 4,0 mois et de 2,0 mois respectivement) (rapport des risques instantanés = 0,60, IC à 95 % = 0,49-0,73, p < 0,00001). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les résultats de l'évaluation de la SSP réalisée par l'investigateur. La SG médiane de la population globale (n = 663) était de 13,4 mois dans le bras pémétrexed et de 10,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,79, IC à 95 % = 0,65-0,95, p = 0,01192).

Une différence en matière d'efficacité selon l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN, ce qui concorde avec les résultats d'autres études portant sur le pémétrexed. Pour les patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 430, population revue de manière indépendante), la SSP médiane était de 4,4 mois dans le bras pémétrexed et de 1,8 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,47, IC à 95 % = 0,37-0,60, p = 0,00001). La SG médiane des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 481) était de 15,5 mois dans le bras pémétrexed et 10,3 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,70, IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002). La SG médiane, en incluant la phase d'induction, des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois dans le bras pémétrexed et de 13,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,71, IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002).

Les résultats en matière de SSP et de SG pour les patients présentant un CBNPC dont l'histologie était épidermoïde ne suggéraient aucun avantage du pémétrexed sur le placebo.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité du pémétrexed.

Étude JMEN : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale avec le pémétrexed *versus* placebo chez des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde :



Étude PARAMOUNT

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude PARAMOUNT) a comparé l'efficacité et l'innocuité de la poursuite du pémétrexed en traitement d'entretien accompagné des MSS (n = 359) avec celles du placebo accompagné des MSS (n = 180) chez des patients présentant un CBNPC localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde et n'ayant pas progressé après 4 cycles d'un traitement de première intention en doublet contenant du pémétrexed associé à du cisplatine. Sur les 939 patients ayant bénéficié d'un traitement d'induction par pémétrexed et cisplatine,

Ce médicament n'est plus autorisé

539 ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par pémétrexed ou par placebo. 44,9 % des patients randomisés ont atteint une réponse complète/partielle et 51,9 % présentaient une maladie stable à la suite du traitement par pémétrexed et cisplatine. Les patients assignés par randomisation au traitement d'entretien devaient présenter un score de performance ECOG de 0 ou 1. Le temps médian écoulé entre le début du traitement d'induction par pémétrexed et cisplatine et le début du traitement d'entretien était de 2,96 mois aussi bien dans le bras pémétrexed que dans le bras placebo. Les patients randomisés ont bénéficié du traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et l'innocuité ont été mesurées dès la randomisation après la fin du traitement de première intention (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement d'entretien par pémétrexed et de 4 cycles de placebo. Au total, 169 patients (47,1 %) ont terminé 6 cycles ou plus de traitement d'entretien par pémétrexed, ce qui représente au moins 10 cycles de pémétrexed au total.

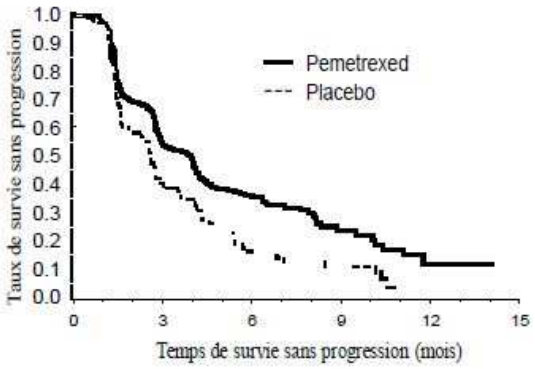
L'étude a atteint son critère de jugement principal et a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (n = 472, population revue de manière indépendante ; médianes de 3,9 mois et de 2,6 mois respectivement) (rapport des risques instantanés = 0,64, IC à 95 % = 0,51-0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les résultats de l'évaluation de la SSP réalisée par l'investigateur. Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement d'induction de première intention par pémétrexed et cisplatine, était de 6,9 mois dans le bras pémétrexed et de 5,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,59, IC à 95 % = 0,47-0,74).

À la suite du traitement d'induction par pémétrexed et cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétrexed était statistiquement supérieur au placebo en ce qui concerne la SG (médiane de 13,9 mois contre 11,0 mois, rapport des risques instantanés = 0,78, IC à 95 % = 0,64-0,96, p = 0,0195). Au moment de cette analyse de survie finale, 28,7 % des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétrexed contre 21,7 % dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par pémétrexed était homogène au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse au traitement d'induction, le score ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de la SG et de la SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans pour les patients traités par pémétrexed étaient respectivement de 58 % et 32 %, contre 45 % et 21 % pour les patients sous placebo. La SSP médiane, mesurée depuis le début du traitement d'induction de première intention par pémétrexed et cisplatine, était de 16,9 mois dans le bras pémétrexed et de 14,0 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,78, IC à 95 % = 0,64-0,96). Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3 % dans le bras pémétrexed et de 71,7 % dans le bras placebo.

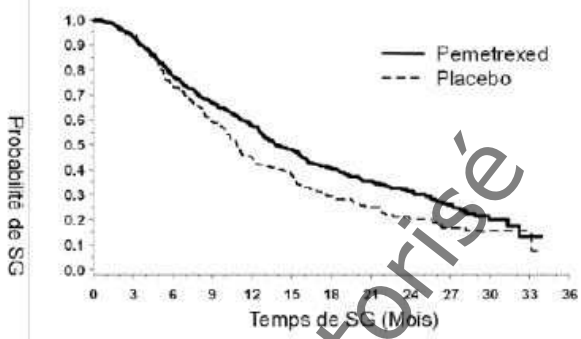
Étude PARAMOUNT : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) avec la poursuite du pémétrexed *versus* placebo en traitement d'entretien chez des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurées à partir de la randomisation)

Ce médicament n'est plus autorisé

Survie Sans Progression



Survie Globale



Les profils d'innocuité du pémétrexed en traitement d'entretien issus des études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études portant sur l'utilisation du médicament de référence contenant du pémétrexed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2 pour toute information sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du pémétrexed à la suite d'une administration en monothérapie ont été évaluées chez 426 patients atteints d'un cancer et présentant un large éventail de tumeurs solides, à des doses allant de 0,2 à 838 mg/m^2 administrées par perfusions de 10 minutes. Le pémétrexed possède un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m^2. Des études *in vitro* ont montré que le pémétrexed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'était pas affectée de manière importante par différents degrés d'insuffisance rénale. Le métabolisme hépatique du pémétrexed est limité. Le pémétrexed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose administrée étant retrouvée sous forme inchangée dans les urines au cours des 24 premières heures suivant l'administration. Des études *in vitro* montrent que le pémétrexed est activement sécrété par l'OAT3 (transporteur des anions organiques 3). La clairance totale du pémétrexed est de 91,8 ml/min et sa demi-vie d'élimination du plasma est de 3,5 heures chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min).
La variabilité interindividuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale (ASC) et la concentration plasmatique maximale augmentent proportionnellement à la dose. Les propriétés pharmacocinétiques du pémétrexed sont cohérentes sur plusieurs cycles de traitement.

Les propriétés pharmacocinétiques du pémétrexed ne sont pas influencées par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B_{12} par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétrexed.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétrexed à des souris gravides a entraîné une diminution de la viabilité fœtale, une réduction du poids fœtal, une ossification incomplète de certaines structures osseuses ainsi que des fentes palatines.

L'administration de pémétrexed à des souris mâles a entraîné une reprotoxicité caractérisée par des taux de fécondité réduits et une atrophie testiculaire. Lors d'une étude menée sur le chien beagle avec injection d'un bolus par voie intraveineuse pendant 9 mois, un impact sur les testicules

Ce médicament n'est plus autorisé

(dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) a été observé. Cela indique que le pémétrexed est susceptible d'altérer la fertilité masculine. Aucune étude n'a été réalisée sur la fertilité féminine.
Le pémétrexed ne s'est pas révélé mutagène que ce soit lors de l'essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaires de hamster chinois ou lors du test d'Ames. Le pémétrexed s'est montré clastogène lors du test du micronoyau réalisé *in vivo* sur des souris.

Aucune étude destinée à évaluer le potentiel cancérigène du pémétrexed n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Le pémétrexed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, ce qui inclut les solutions injectables Ringer lactate et Ringer. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Solutions reconstituées et de perfusion
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation des solutions de pémétrexed de perfusion a été démontrée pendant 24 heures à une température de 2°C à 8°C ou de 15°C à 25°C. La solution reconstituée devrait être utilisée immédiatement pour préparer la solution de perfusion. D'un point de vue microbiologique, la solution de perfusion devrait être utilisée immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et les durées de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C ou de 15°C à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc chlorobutyl, capsule en aluminium et capuchon amovible. Le flacon est emballé sous film plastique rétractable. Chaque flacon de 10 ml contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).
Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

1. Utiliser une technique aseptique pendant la reconstitution et la dilution ultérieure du pémétrexed en vue de l'administration par perfusion intraveineuse.

Ce médicament n'est plus autorisé

2. Calculer la dose et le nombre de flacons de CIAMBRA nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétrexed afin de faciliter l'administration de la quantité figurant sur l'étiquette.

3. Reconstituer les flacons de 100 mg avec 4,2 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, afin d'obtenir une solution contenant 25 mg/ml de pémétrexed. Agiter délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution ainsi obtenue est limpide et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou vert-jaune, sans conséquence néfaste sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**

4. Le volume approprié de solution de pémétrexed reconstituée doit ensuite 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.

5. Les solutions de pémétrexed pour perfusion préparées selon les instructions ci-dessus sont compatibles avec les kits d'administration et les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle et en polyoléfine.

6. Avant leur administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de la présence éventuelle de particules et d'une modification de la couleur. Si des particules ou une modification de la couleur sont présentes, ne pas administrer.

7. Les solutions de pémétrexed sont exclusivement à usage unique. Tout déchet ou médicament inutilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Précautions de préparation et d'administration :
Comme avec tout autre agent antinéoplasique potentiellement toxique, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation des solutions de pémétrexed pour perfusion. 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 à l'eau. Le pémétrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétrexed. Quelques cas d'extravasation de pémétrexed ont été signalés. Ces derniers n'ont pas été jugés graves par l'investigateur. Les extravasations doivent 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

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

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

EU/1/15/1055/001

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

Date de première autorisation : 2 Décembre 2015
Date du dernier renouvellement : 23 Juillet 2020

Ce médicament n'est plus autorisé

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CIAMBRA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Excipient à effet notoire
Chaque flacon contient approximativement 54 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à blanchâtre.
Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8.
L'osmolalité de la solution reconstituée est de 230 à 270 mOsmol/kg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin
CIAMBRA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Cancer bronchique non à petites cellules
CIAMBRA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, lorsque l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

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

CIAMBRA est indiqué en monothérapie dans le traitement de deuxième intention des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, lorsque l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

CIAMBRA doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin disposant d'une qualification dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie

Ce médicament n'est plus autorisé

CIAMBRA en association avec le cisplatine
La posologie recommandée de CIAMBRA est de 500 mg/m^2 de surface corporelle (SC) en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m^2 de SC 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 bénéficier d'un traitement antiémétique adéquat et d'une hydratation appropriée avant et/ou après l'administration de cisplatine (voir également le Résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour des recommandations d'administration spécifiques).

CIAMBRA en monothérapie
Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et ayant bénéficié d'une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de CIAMBRA est de 500 mg/m^2 de SC en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Prémédication
Afin de réduire l'incidence et la gravité des réactions cutanées, un corticostéroïde doit être administré la veille, le jour même et le lendemain de l'administration de pémétrexed. La corticothérapie devra être équivalente à 4 mg de dexaméthasone administrés par voie orale deux fois par jour (voir rubrique 4.4).
Afin de réduire la toxicité du pémétrexed, les patients doivent également recevoir une supplémentation en vitamines (voir rubrique 4.4). Ils doivent prendre quotidiennement de l'acide folique par voie orale ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1000 microgrammes). Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises au cours des sept jours précédant la première dose de pémétrexed, et l'administration doit se poursuivre pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière dose de pémétrexed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B^{12} (1 000 microgrammes) au cours de la semaine précédant la première dose de pémétrexed puis une fois tous les trois cycles par la suite. Les injections ultérieures de vitamine B^{12} peuvent être réalisées le jour de l'administration de pémétrexed.

Surveillance
Avant l'administration de chaque dose de pémétrexed, une numération formule sanguine (NFS), comprenant une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doit être réalisée. Avant chaque administration de la chimiothérapie, un bilan biochimique doit être effectué afin d'évaluer les fonctions rénale et hépatique. Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, il est nécessaire que la numération absolue des neutrophiles (NAN) soit supérieure ou égale à 1 500 cellules/mm^3 et que la numération plaquettaire soit supérieure ou égale à 100 000 cellules/mm^3.
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 phosphatase alcaline (PAL), d'aspartate aminostransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. PAL, 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
Les ajustements de la dose au début d'un nouveau cycle doivent être basés sur le nadir des numérations sanguines ou sur la toxicité non hématologique maximale au cours du cycle de traitement précédant. Le traitement peut être différé le temps de la récupération. Dès récupération, les patients peuvent être à nouveau traités selon les recommandations qui figurent dans les tableaux 1, 2 et 3 et s'appliquent à CIAMBRA en monothérapie et en association avec le cisplatine.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 1 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Toxicités hématologiques	
Au nadir : NAN < 500/mm^3 et plaquettes ≥ 50 000/mm^3	75 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm^3, quelle que soit la NAN	75 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000/mm^3 avec saignements[a], quelle que soit la NAN	50 % de la dose précédente (pour CIAMBRA et le cisplatine)

[a] Ces critères correspondent à la définition des saignements de grade supérieur ou égal à 2 selon les Critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (CTC v2.0 ; NCI 1998)

En cas d'apparition de toxicités non hématologiques de grade supérieur ou égal à 3 (à l'exception d'une neurotoxicité), le traitement par CIAMBRA doit être suspendu jusqu'au retour à des valeurs inférieures ou égales aux valeurs du patient avant le traitement. Le traitement devra être repris selon les recommandations figurant dans le tableau 2.

Tableau 2 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Toxicités non hématologiques[a, b]		
	Dose de CIAMBRA (mg/m^2)	**Dose de cisplatine (mg/m^2)**
Toute toxicité de grade 3 ou 4, sauf 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] À l'exception d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de CIAMBRA et de cisplatine comme indiqué dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement en cas d'observation d'une neurotoxicité de grade 3 ou 4.

Tableau 3 - Tableau de modification des doses de CIAMBRA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine – Neurotoxicité		
Grade CTC[a]	**Dose de CIAMBRA (mg/m^2)**	**Dose de cisplatine (mg/m^2)**
0 à 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 CIAMBRA 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 en cas d'observation d'une neurotoxicité de grade 3 ou 4.

Populations particulières

Sujets âgés
Dans les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque accru d'effets indésirables pour les patients de 65 ans ou plus par rapport aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de la dose, autres que celles recommandées pour tous les patients, ne sont pas nécessaires.

Ce médicament n'est plus autorisé

Population pédiatrique
Il n'existe aucune utilisation justifiée de CIAMBRA dans la population pédiatrique pour le traitement du mésothéliome pleural malin et du cancer bronchique non à petites cellules.

Insuffisants rénaux (formule standard de Cockcroft et Gault ou débit de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de la clairance sérique du Tc99m-DTPA)
Le pémétrexed est principalement éliminé sous forme inchangée par excrétion rénale. Dans les études cliniques, les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 45 ml/min n'ont pas nécessité d'ajustements de la dose autres que ceux recommandés pour tous les patients. Il n'existe pas suffisamment de données portant sur l'utilisation du pémétrexed chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min. Par conséquent, l'utilisation du pémétrexed dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Insuffisants hépatiques
Aucun lien entre les taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale d'une part et la pharmacocinétique du pémétrexed d'autre part n'a été identifié. Cependant, aucune étude spécifique n'a été menée sur les patients présentant une insuffisance hépatique avec un taux de bilirubine > 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou des 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

CIAMBRA doit être administré par voie intraveineuse. CIAMBRA doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes le premier jour de chaque cycle de 21 jours.
Voir rubrique 6.6 pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de CIAMBRA.

Voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de CIAMBRA avant son administration.

4.3 Contre-indications

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

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Association 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 suppression de la fonction médullaire, qui se traduit par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopénie) (voir rubrique 4.8). La myélosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter cette myélosuppression et le pémétrexed ne devra pas leur être administré tant que leur taux de PNN n'est pas revenu à une valeur supérieure ou égale à 1 500 cellules/mm^3 et leur numération plaquettaire à une valeur supérieure ou égale à 100 000 cellules/mm^3. Les réductions des doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observé au cours du cycle précédent (voir rubrique 4.2).

Une toxicité moindre et une réduction des toxicités hématologiques et non hématologiques de grade 3 /4, telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénie de grade 3 / 4, ont été rapportées en cas de prétraitement par acide folique et vitamine B^{12}. Par conséquent, il est nécessaire d'informer tous les patients traités par pémétrexed de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la

Ce médicament n'est plus autorisé

vitamine B^{12} en tant que 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).

Les études n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients présentant une clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min. Par conséquent, l'utilisation de pémétrexed n'est pas recommandée chez les patients présentant une clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min (voir rubrique 4.2).

Les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, et de l'acide acétylsalicylique (> 1,3 g par jour) 2 jours avant, le jour même et les 2 jours suivant l'administration du pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et éligibles au traitement par pémétrexed, la prise d'AINS à demi-vie d'élimination longue doit être interrompue au moins 5 jours avant, le jour même et au moins les 2 jours suivant l'administration du pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Des événements rénaux graves, notamment 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 événements sont survenus présentaient des facteurs de risque sous-jacents d'apparition d'événements rénaux comme une déshydratation ou 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 sur le pémétrexed d'un troisième compartiment liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, n'est pas complétement défini. Une étude de phase 2 du pémétrexed conduite sur 31 patients présentant des tumeurs solides et un troisième compartiment liquidien stable n'a montré aucune différence en terme de concentrations plasmatiques normalisées ou de clairance par rapport aux patients ne présentant pas de troisième compartiment liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'un troisième compartiment liquidien avant le traitement par pémétrexed devrait être envisagé, 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. Par conséquent, les patients doivent recevoir un traitement antiémétique adéquat et une hydratation appropriée avant et/ou après l'administration du traitement.

Au cours des études cliniques portant sur le pémétrexed, des événements cardiovasculaires graves, y compris des infarctus du myocarde, et des événements cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés et habituellement lorsque le pémétrexed est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8).

L'immunosuppression est fréquente chez les patients cancéreux. Par conséquent, 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 en âge de procréer de ne pas concevoir d'enfant au cours du traitement et pendant les 3 mois suivant 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

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 avant, pendant ou après leur traitement par pémétrexed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

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

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.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le pémétrexed est éliminé principalement sous forme inchangée par les reins par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par ex. aminoglycosides, diurétiques de l'anse, dérivés du platine, ciclosporine) est susceptible d'entraîner une diminution de la clairance du pémétrexed. Cette association doit donc être utilisée avec prudence. Si nécessaire, la clairance de créatinine doit être étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également sécrétées au niveau tubulaire (par ex. probénécid, pénicilline) est susceptible d'entraîner une diminution de la clairance du pémétrexed. Il est nécessaire de faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont associés au pémétrexed. Si nécessaire, la clairance de créatinine doit être étroitement surveillée.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 80 ml/min), de fortes doses d'AINS, (tels que l'ibuprofène à une dose supérieure à 1 600 mg/jour) et l'acide acétylsalicylique à dose plus élevée ($\geq$ 1,3 g par jour) peuvent réduire l'élimination du pémétrexed et donc augmenter l'incidence des effets indésirables dus à celui-ci. Par conséquent, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique lors du traitement par pémétrexed des patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 80 ml/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétrexed et d'AINS (par ex. ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à forte dose doit être évitée 2 jours avant l'administration de pémétrexed, le jour de celle-ci et les 2 jours suivants (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données relatives à l'interaction avec les AINS possédant des demi-vies plus longues, tels que le piroxicam ou le rofécoxib, leur administration doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée au moins 5 jours avant l'administration de pémétrexed, le jour de celle-ci et au moins les 2 jours suivants (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler une éventuelle toxicité, en particulier une myélosuppression ou une toxicité gastro-intestinale.

Le métabolisme hépatique du pémétrexed est limité. Des résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que le pémétrexed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par le CYP3A, le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP1A2.

<u>Interactions communes à tous les cytotoxiques</u>
En raison du risque thrombotique accru chez les patients atteints d'un cancer, l'utilisation d'un traitement anticoagulant est fréquente. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces maladies ainsi que la possibilité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la

Ce médicament n'est plus autorisé

chimiothérapie anticancéreuse nécessitent de mettre en place, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, des contrôles plus fréquents de l'*International Normalised Ratio (INR*).
Association contre-indiquée : vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).
Association déconseillée : vaccins vivants atténués (à l'exception du vaccin contre la fièvre jaune, dont l'utilisation concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie systémique potentiellement mortelle. Ce risque est accru chez les sujets déjà immunodéprimés en raison de 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 est conseillé aux hommes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d'enfant au cours du traitement et pendant les 3 mois suivant son arrêt.

Grossesse
Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de pémétrexed chez la femme enceinte, cependant le pémétrexed, comme d'autres antimétabolites, est suspecté pour entraîner de graves malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Des études menées sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétrexed ne doit être pas utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, après avoir évaluée attentivement le bénéficice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement
On ne sait pas si le pémétrexed est excrété dans le lait maternel et des effets indésirables chez le nourrisson allaité ne peuvent pas être exclus. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par 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

Le Pémétrexed peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'administration de Pémétrexed peut provoquer de la fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés liés au pémétrexed, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association, sont une myélosuppression, à type d'anémie, neutropénie, leucopénie et thrombopénie ; et des toxicités gastro-intestinales à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. Les autres effets indésirables comprennent les toxicités rénales, l'augmentation des aminotransférases, une alopécie, la fatigue, une déshydratation, des éruptions cutanées, des infections/ sepsis et des neuropathies. Les événements rarement observés comprennent un syndrome de Stevens-Johnson et une 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

Ce médicament n'est plus autorisé

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 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir 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* GEMZAR 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	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				

Ce médicament n'est plus autorisé

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		

Ce médicament n'est plus autorisé

Affections de la peau et du tissus 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 Epider-molyse bulleuse acquise Œdème érythémateux[f] Pseudocellulite Dermatite Eczéma Prurigo	
Affections du rein et des voies urinaires	Dimunition 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-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

Ce médicament n'est plus autorisé

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

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 comprennent une myélosuppression, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, on peut observer une infection, accompagnée ou non de fièvre, une diarrhée et/ou une mucite. En cas de suspicion de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance comprenant des numérations formules sanguines et doivent recevoir, si nécessaire, un traitement symptomatique. L'utilisation de folinate de calcium/acide folinique dans la prise en charge d'un surdosage de pémétrexed doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, analogues de l'acide folique, code ATC : L01BA04

CIAMBRA (pémétrexed) est un agent antinéoplasique antifolique multicible qui agit en interrompant des processus métaboliques cruciaux et folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.
Des études *in vitro* ont montré que le pémétrexed se comporte comme un antifolique multicible en inhibant la thymidylate synthase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes essentielles à la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides de purine. Le pémétrexed est transporté dans les cellules à la fois par le transporteur des folates réduits et la protéine membranaire de liaison des folates. Une fois dans les cellules, le pémétrexed est rapidement et efficacement converti en polyglutamates par l'enzyme appelée folylpolyglutamate synthétase. Les polyglutamates sont retenus dans les cellules et constituent des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps- et concentration-dépendant qui se produit dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamatés possèdent une demi-vie intracellulaire plus longue, ce qui prolonge l'action de la substance active dans les cellules cancéreuses.

Efficacité clinique
Mésothéliome
EMPHACIS, une étude de phase III, multicentrique, randomisée et en simple aveugle, comparant l'association pémétrexed/cisplatine au cisplatine chez des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, a montré que les patients traités par pémétrexed et cisplatine avaient un bénéfice cliniquement significatif de 2,8 mois en matière de survie médiane par rapport aux patients recevant du cisplatine en monothérapie.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique et en vitamine B^{12} à faibles doses a été introduite dans le traitement des patients afin d'en diminuer la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été réalisée sur la population constituée par l'ensemble des patients assignés par randomisation à un bras de traitement et ayant reçu les médicaments (randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée sur les patients ayant reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B^{12} pendant toute la durée du traitement à l'étude (patients totalement supplémentés). Les résultats de ces analyses d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant.

Ce médicament n'est plus autorisé

Efficacité de l'association pémétrexed + cisplatine vs 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 à 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 (valeur de p*)	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à la progression tumorale (mois) (IC à 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 (valeur de p *)	0,001		0,008	
Temps jusqu'à l'échec du traitement (mois) (IC à 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 (valeur de p)	0,001		0,001	
Taux de réponse globale** (IC à 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 (valeur de p*)	< 0,001		< 0,001	

Abréviation : CI = intervalle de confiance
* La valeur de p fait référence à la comparaison entre les bras.
** Dans le bras pémétrexed/cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients totalement supplémentés (N = 167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement pertinents (douleurs et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras pémétrexed/cisplatine (212 patients) par rapport au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée à l'aide de l'échelle des symptômes du cancer pulmonaire (*Lung Cancer Symptom Scale*). Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont également été observées. La différence entre les bras de traitement s'est manifestée par une amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras pémétrexed/cisplatine et une détérioration de celle-ci au fil du temps dans le bras témoin.

Les données portant sur les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et traités uniquement par pémétrexed sont limitées. Le pémétrexed en monothérapie à la dose de 500 mg/m^2 a été étudié chez 64 patients atteints d'un mésothéliome pleural malin et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

CBNPC, traitement de deuxième intention :
Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte, comparant le pémétrexed au docétaxel chez des patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique et ayant reçu une chimiothérapie antérieure, a montré une survie médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétrexed (population en intention de traiter (ITT) n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (ITT n = 288). La chimiothérapie antérieure ne comprenait pas le pémétrexed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en matière de survie globale s'est révélée en faveur du pémétrexed (comparé au docétaxel) pour les histologies autres qu'à prédominance épidermoïde (n = 399, 9,3 contre 8,0 mois, HR = 0,78 ; IC à 95 % = 0,61-1,00, p = 0,047) et en faveur du docétaxel pour le carcinome épidermoïde (n = 172, 6,2 contre 7,4 mois, HR = 1,56 ; IC à 95 % = 1,08-2,26, p = 0,018). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité du pémétrexed.

Des données cliniques limitées issues d'un essai séparé de phase III, randomisé et contrôlé suggèrent que les données en matière d'efficacité (survie globale, survie sans progression) du pémétrexed sont similaires pour les patients préalablement traités par docétaxel (n = 41) et ceux n'ayant pas bénéficié d'un traitement par docétaxel (n = 540).

Ce médicament n'est plus autorisé

Efficacité du pémétrexed vs docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT

	Pémétrexed	Docétaxel
Temps de survie (mois)	(n = 283)	(n = 288)
Médiane (m)	8,3	7,9
IC à 95 % pour la médiane	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
HR	0,99	
IC à 95 % pour le HR	(0,82 - 1,20)	
Non-infériorité valeur de p (HR)	0,226	
Survie sans progression (mois)	(n = 283)	(n = 288)
Médiane	2.9	2,9
HR (IC à 95 %)	0.97 (0.82 – 1.16)	
Temps jusqu'à l'échec du traitement (TET - mois)	(n = 283)	(n = 288)
Médiane	2.3	2.1
HR (IC à 95 %)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Réponse (n : qualifié pour la réponse)	(n = 264)	(n = 274)
Taux de réponse (%) (IC à 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 de la population totale

CBNPC, traitement de première intention :

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte, comparant l'association pémétrexed plus cisplatine à l'association gemcitabine plus cisplatine chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, a montré que l'association pémétrexed plus cisplatine (ITT n = 862) a atteint son critère de jugement principal et a montré une efficacité similaire à celle de l'association gemcitabine plus cisplatine (ITT n = 863) en matière de survie globale (rapport des risques instantanés ajusté = 0,94 ; IC à 95 % = 0,84-1,05). Tous les patients inclus dans cette étude présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont également été réalisées sur la population en per-protocole (PP). Les analyses de l'efficacité réalisées sur la population en PP concordent avec les analyses réalisées sur la population en ITT et vont dans le sens d'une non-infériorité de l'association PC par rapport à l'association GC.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires dans les bras de traitement : la SSP médiane était de 4,8 mois pour l'association pémétrexed plus cisplatine contre 5,1 mois pour l'association gemcitabine plus cisplatine (rapport des risques instantanés ajusté = 1,04 ; IC à 95 % = 0,94-1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (IC à 95 % = 27,3-33,9) pour l'association pémétrexed plus cisplatine contre 28,2 % (IC à 95 % = 25,0-31,4) pour l'association gemcitabine plus cisplatine. Les données relatives à la SSP ont été partiellement confirmées par une revue indépendante (400 patients sur 1 725 ont été sélectionnés au hasard pour cette revue).

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a mis en évidence des différences cliniquement pertinentes en matière de survie en fonction de l'histologie (voir tableau ci-dessous).

Ce médicament n'est plus autorisé

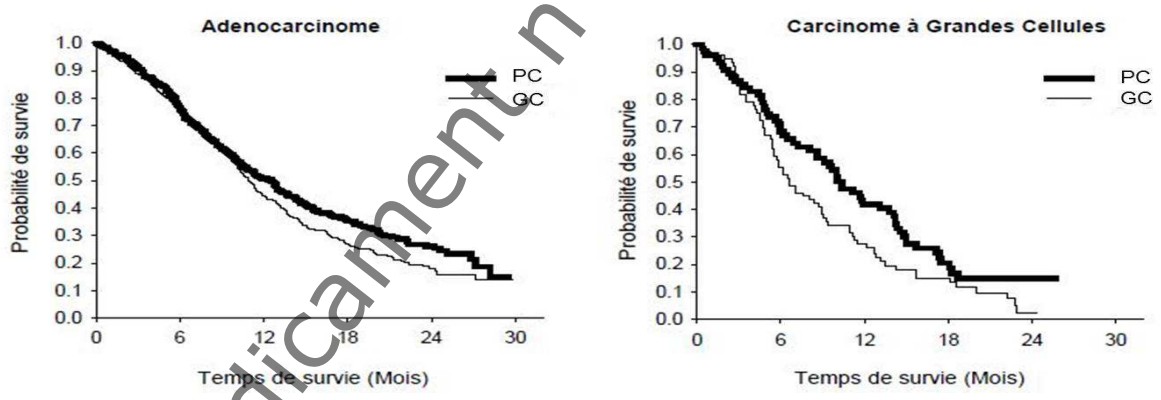
Efficacité de l'association pémétrexed + cisplatine vs gemcitabine + cisplatine dans le traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules - Population en ITT et sous-groupes histologiques.

Population en ITT et sous-groupes histologiques	Survie globale médiane en mois (IC à 95 %)				Risque relatif (HR) ajusté (95 % IC)	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	0,94 [a] (0,84 - 1,05)	0,259
Adénocarcinome (N = 847)	12,6 (10,7 - 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 - 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 - 0,99)	0,033
Grandes cellules (N = 153)	10,4 (8,6 - 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 - 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 - 0,96)	0,027
Autre (N = 252)	8,6 (6,8 - 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 - 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 - 1,45)	0,586
Cellules épidermoïdes (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 de la population totale

[a] Statistiquement significatif pour la non-infériorité, avec l'intégralité de l'intervalle de confiance pour le risque relatif largement en dessous de la marge de non-infériorité de 1,17645 ($p < 0,001$).

Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale par histologie



Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité de l'association pémétrexed + cisplatine.

Les patients traités par pémétrexed et cisplatine ont nécessité moins de transfusions (16,4 % contre 28,9 %, $p < 0,001$), de transfusions de globules rouges (16,1 % contre 27,3 %, $p < 0,001$) et de transfusions de plaquettes (1,8 % contre 4,5 %, $p = 0,002$). Ces patients ont également nécessité une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4 % contre 18,1 %, $p < 0,001$), de G-CSF/GM-CSF (3,1 % contre 6,1 %, $p = 0,004$) et de préparations à base de fer (4,3 % contre 7,0 %, $p = 0,021$).

Ce médicament n'est plus autorisé

CBNPC, traitement d'entretien :

Étude JMEN

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude JMEN) a comparé l'efficacité et l'innocuité du traitement d'entretien par pémétrexed accompagné des meilleurs soins de soutien (MSS) (n = 441) avec celles du placebo accompagné des MSS (n = 222) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) et n'ayant pas progressé après 4 cycles d'un traitement de première intention en doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec de la gemcitabine, du paclitaxel ou du

docétaxel. Le traitement de première intention en doublet contenant du pémétrexed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients ont bénéficié du traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et l'innocuité ont été mesurées dès la randomisation après la fin du traitement de première intention (induction). Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement d'entretien par pémétrexed et de 3,5 cycles de placebo. Au total, 213 patients (48,3 %) ont terminé 6 cycles ou plus et 103 patients (23,4 %) ont terminé 10 cycles ou plus de traitement par pémétrexed.

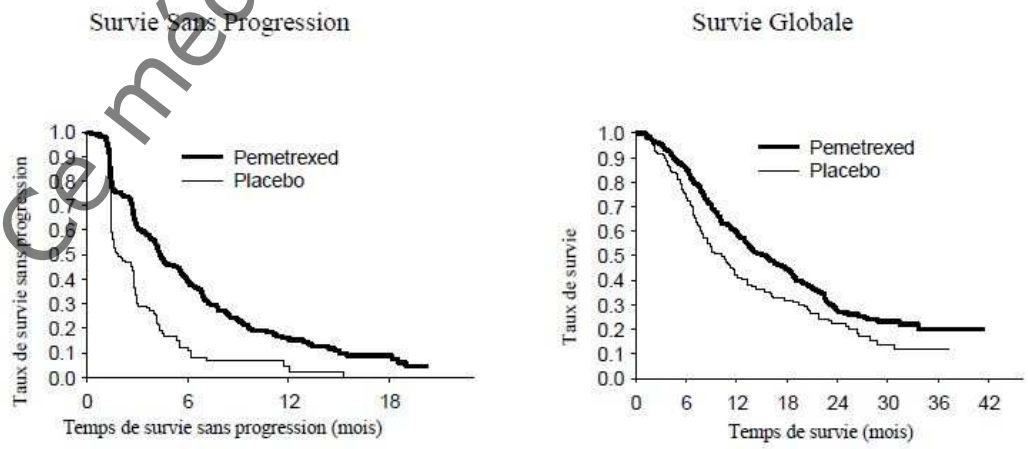
L'étude a atteint son critère de jugement principal et a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (n = 581, population revue de manière indépendante, médianes de 4,0 mois et de 2,0 mois respectivement) (rapport des risques instantanés = 0,60, IC à 95 % = 0,49-0,73, p < 0,00001). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les résultats de l'évaluation de la SSP réalisée par l'investigateur. La SG médiane de la population globale (n = 663) était de 13,4 mois dans le bras pémétrexed et de 10,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,79, IC à 95 % = 0,65-0,95, p = 0,01192).

Une différence en matière d'efficacité selon l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN, ce qui concorde avec les résultats d'autres études portant sur le pémétrexed. Pour les patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 430, population revue de manière indépendante), la SSP médiane était de 4,4 mois dans le bras pémétrexed et de 1,8 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,47, IC à 95 % = 0,37-0,60, p = 0,00001). La SG médiane des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 481) était de 15,5 mois dans le bras pémétrexed et 10,3 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,70, IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002). La SG médiane, en incluant la phase d'induction, des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois dans le bras pémétrexed et de 13,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,71, IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002).

Les résultats en matière de SSP et de SG pour les patients présentant un CBNPC dont l'histologie était épidermoïde ne suggéraient aucun avantage du pémétrexed sur le placebo.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sous-groupes histologiques en ce qui concerne le profil d'innocuité du pémétrexed.

Étude JMEN : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale avec le pémétrexed *versus* placebo chez des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde :



Étude PARAMOUNT

Ce médicament n'est plus autorisé

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude PARAMOUNT) a comparé l'efficacité et l'innocuité de la poursuite du pémétrexed en traitement d'entretien accompagné des MSS (n = 359) avec celles du placebo accompagné des MSS (n = 180) chez des patients présentant un CBNPC localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) dont l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde et n'ayant pas progressé après 4 cycles d'un traitement de première intention en doublet contenant du pémétrexed associé à du cisplatine. Sur les 939 patients ayant bénéficié d'un traitement d'induction par pémétrexed et cisplatine, 539 ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par pémétrexed ou par placebo. 44,9 % des patients randomisés ont atteint une réponse complète/partielle et 51,9 % présentaient une maladie stable à la suite du traitement par pémétrexed et cisplatine. Les patients assignés par randomisation au traitement d'entretien devaient présenter un score de performance ECOG de 0 ou 1. Le temps médian écoulé entre le début du traitement d'induction par pémétrexed et cisplatine et le début du traitement d'entretien était de 2,96 mois aussi bien dans le bras pémétrexed que dans le bras placebo. Les patients randomisés ont bénéficié du traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et l'innocuité ont été mesurées dès la randomisation après la fin du traitement de première intention (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement d'entretien par pémétrexed et de 4 cycles de placebo. Au total, 169 patients (47,1 %) ont terminé 6 cycles ou plus de traitement d'entretien par pémétrexed, ce qui représente au moins 10 cycles de pémétrexed au total.

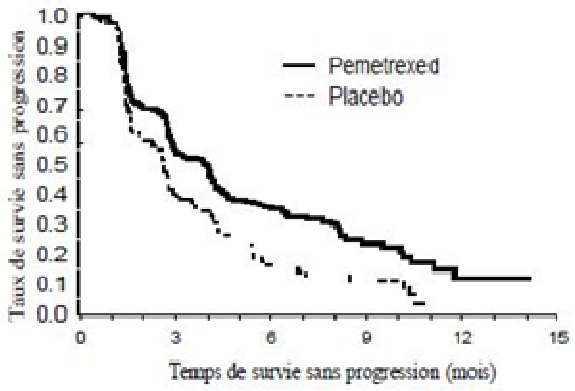
L'étude a atteint son critère de jugement principal et a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (n = 472, population revue de manière indépendante ; médianes de 3,9 mois et de 2,6 mois respectivement) (rapport des risques instantanés = 0,64, IC à 95 % = 0,51-0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les résultats de l'évaluation de la SSP réalisée par l'investigateur. Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement d'induction de première intention par pémétrexed et cisplatine, était de 6,9 mois dans le bras pémétrexed et de 5,6 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,59, IC à 95 % = 0,47-0,74).

À la suite du traitement d'induction par pémétrexed et cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétrexed était statistiquement supérieur au placebo en ce qui concerne la SG (médiane de 13,9 mois contre 11,0 mois, rapport des risques instantanés = 0,78, IC à 95 % = 0,64-0,96, p = 0,0195). Au moment de cette analyse de survie finale, 28,7 % des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétrexed contre 21,7 % dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par pémétrexed était homogène au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse au traitement d'induction, le score ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de la SG et de la SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans pour les patients traités par pémétrexed étaient respectivement de 58 % et 32 %, contre 45 % et 21 % pour les patients sous placebo. La SSP médiane, mesurée depuis le début du traitement d'induction de première intention par pémétrexed et cisplatine, était de 16,9 mois dans le bras pémétrexed et de 14,0 mois dans le bras placebo (rapport des risques instantanés = 0,78, IC à 95 % = 0,64-0,96). Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3 % dans le bras pémétrexed et de 71,7 % dans le bras placebo.

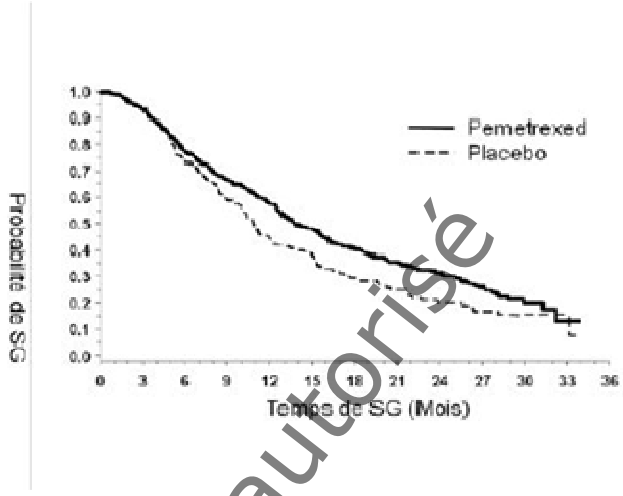
Étude PARAMOUNT : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) avec la poursuite du pémétrexed *versus* placebo en traitement d'entretien chez des patients présentant un CBNPC dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurées à partir de la randomisation)

Ce médicament n'est plus autorisé

Survie Sans Progression



Survie Globale



Les profils d'innocuité du pémétrexed en traitement d'entretien issus des études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études portant sur l'utilisation du médicament de référence contenant du pémétrexed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2 pour toute information sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du pémétrexed à la suite d'une administration en monothérapie ont été évaluées chez 426 patients atteints d'un cancer et présentant un large éventail de tumeurs solides, à des doses allant de 0,2 à 838 mg/m^2 administrées par perfusions de 10 minutes. Le pémétrexed possède un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m^2. Des études *in vitro* ont montré que le pémétrexed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'était pas affectée de manière importante par différents degrés d'insuffisance rénale. Le métabolisme hépatique du pémétrexed est limité. Le pémétrexed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose administrée étant retrouvée sous forme inchangée dans les urines au cours des 24 premières heures suivant l'administration. Des études *in vitro* montrent que le pémétrexed est activement sécrété par l'OAT3 (transporteur des anions organiques 3). La clairance totale du pémétrexed est de 91,8 ml/min et sa demi-vie d'élimination du plasma est de 3,5 heures chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min).
La variabilité interindividuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale (ASC) et la concentration plasmatique maximale augmentent proportionnellement à la dose. Les propriétés pharmacocinétiques du pémétrexed sont cohérentes sur plusieurs cycles de traitement.

Les propriétés pharmacocinétiques du pémétrexed ne sont pas influencées par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B_{12} par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétrexed.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétrexed à des souris gravides a entraîné une diminution de la viabilité fœtale, une réduction du poids fœtal, une ossification incomplète de certaines structures osseuses ainsi que des fentes palatines.

L'administration de pémétrexed à des souris mâles a entraîné une reprotoxicité caractérisée par des taux de fécondité réduits et une atrophie testiculaire. Lors d'une étude menée sur le chien beagle avec

ce médicament n'est plus autorisé

injection d'un bolus par voie intraveineuse pendant 9 mois, un impact sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) a été observé. Cela indique que le pémétrexed est susceptible d'altérer la fertilité masculine. Aucune étude n'a été réalisée sur la fertilité féminine.
Le pémétrexed ne s'est pas révélé mutagène que ce soit lors de l'essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaires de hamster chinois ou lors du test d'Ames. Le pémétrexed s'est montré clastogène lors du test du micronoyau réalisé *in vivo* sur des souris.

Aucune étude destinée à évaluer le potentiel cancérigène du pémétrexed n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Le pémétrexed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, ce qui inclut les solutions injectables Ringer lactate et Ringer. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
3 ans

Solutions reconstituées et de perfusion
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation des solutions de pémétrexed de perfusion a été démontrée pendant 24 heures à une température de 2°C à 8°C ou de 15°C à 25°C. La solution reconstituée devrait être utilisée immédiatement pour préparer la solution de perfusion.
D'un point de vue microbiologique, la solution de perfusion devrait être utilisée immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et les durées de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C ou à de 15°C à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc chlorobutyl, capsule en aluminium et capuchon amovible. Le flacon est emballé sous film plastique rétractable. Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).
Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

1. Utiliser une technique aseptique pendant la reconstitution et la dilution ultérieure du pémétrexed en vue de l'administration par perfusion intraveineuse.

Ce médicament n'est plus autorisé

2. Calculer la dose et le nombre de flacons de CIAMBRA nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétrexed afin de faciliter l'administration de la quantité figurant sur l'étiquette.

3. Reconstituer les flacons de 500 mg avec 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, afin d'obtenir une solution contenant 25 mg/ml de pémétrexed. Agiter délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution ainsi obtenue est limpide et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou vert-jaune, sans conséquence néfaste sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire**.

4. Le volume approprié de solution de pémétrexed reconstituée doit ensuite 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.

5. Les solutions de pémétrexed pour perfusion préparées selon les instructions ci-dessus sont compatibles avec les kits d'administration et les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle et en polyoléfine.

6. Avant leur administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de la présence éventuelle de particules et d'une modification de la couleur. Si des particules ou une modification de la couleur sont présentes, ne pas administrer.

7. Les solutions de pémétrexed sont exclusivement à usage unique. Tout déchet ou médicament inutilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Précautions de préparation et d'administration
Comme avec tout autre agent antinéoplasique potentiellement toxique, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation des solutions de pémétrexed pour perfusion. 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 à l'eau. Le pémétrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétrexed. Quelques cas d'extravasation de pémétrexed ont été signalés. Ces derniers n'ont pas été jugés graves par l'investigateur. Les extravasations doivent 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

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

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

EU/1/15/1055/002

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

Date de première autorisation : 2 Décembre 2015
Date du dernier renouvellement : 23 Juillet 2020

Ce médicament n'est plus autorisé

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE 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

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Allemagne

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.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CIAMBRA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétrexed

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un 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 (E421), acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (voir notice pour des informations supplémentaires).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution. Exclusivement à usage unique.
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. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament n'est plus autorisé

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

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

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

EU/1/15/1055/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CIAMBRA 100 mg

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

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

CIAMBRA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétrexed
Utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CIAMBRA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétrexed

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un 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 (E421), acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (voir notice pour des informations supplémentaires).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution. Exclusivement à usage unique.
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. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament n'est plus autorisé

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

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

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

EU/1/15/1055/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CIAMBRA 500 mg

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

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

CIAMBRA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétrexed
Utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 mg

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

CIAMBRA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
CIAMBRA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

pémétrexed

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que CIAMBRA et dans quels cas est-il utilisé ?

CIAMBRA est un médicament utilisé dans le traitement du cancer.

CIAMBRA est administré en association avec le cisplatine, un autre médicament anticancéreux, en tant que traitement du mésothéliome pleural malin, une forme de cancer qui touche l'enveloppe des poumons, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure.

CIAMBRA est également administré en association avec le cisplatine pour le traitement initial des patients présentant un cancer du poumon au stade avancé.

CIAMBRA peut vous être prescrit si vous souffrez d'un cancer du poumon au stade avancé si votre maladie a répondu au traitement ou reste largement inchangée après la chimiothérapie initiale.

CIAMBRA est également un traitement pour les patients atteints d'un cancer du poumon à un stade avancé dont la maladie a évolué après avoir reçu une autre chimiothérapie initiale.

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

N'utilisez pas CIAMBRA :

- si vous être allergique (hypersensible) au pémétrexed ou à tout autre ingrédient de CIAMBRA (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous allaitez ; vous devez arrêter l'allaitement pendant le traitement par CIAMBRA ;
- si vous avez récemment reçu ou allez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune.

Mises en garde et précautions

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir CIAMBRA.

Ce médicament n'est plus autorisé

Si vous avez actuellement ou avez eu par le passé des problèmes rénaux, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier, car il se peut que vous ne puissiez pas recevoir CIAMBRA.
Avant chaque perfusion, des échantillons de votre sang seront prélevés afin d'évaluer si vos fonctions rénale et hépatique sont correctes et de vérifier que vous avez assez de cellules sanguines pour recevoir CIAMBRA. Votre médecin peut décider de modifier la dose ou de repousser le traitement en fonction de votre état général et si le nombre de vos cellules sanguines est trop bas. Si vous recevez également du cisplatine, votre médecin s'assurera que vous êtes correctement hydraté(e) et que vous recevez le traitement adapté avant et après l'administration du cisplatine afin de prévenir les vomissements.

Si vous avez subi ou allez subir une radiothérapie, veuillez en informer votre médecin. Une réaction précoce ou tardive aux rayons peut en effet survenir avec CIAMBRA.

Si vous avez récemment été vacciné(e), veuillez en informer votre médecin, car cela peut provoquer des effets néfastes avec CIAMBRA.

Si vous avez une maladie cardiaque ou des antécédents de maladie cardiaque, veuillez en informer votre médecin.

Si vous présentez une accumulation de liquide autour des poumons, votre médecin peut décider de ponctionner ce liquide avant de vous administrer CIAMBRA.

Enfants et adolescents

CIAMBRA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents car aucune étude n'a été réalisée dans ces populations.

Autres médicaments et CIAMBRA

Veuillez informer 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 si ces médicaments ont été achetés sans ordonnance (tels que l'ibuprofène). Il existe de nombreuses sortes d'AINS qui possèdent des durées d'action différentes. En fonction de la date prévue de votre perfusion de CIAMBRA et/ou de votre fonction rénale, votre médecin devra vous indiquer quels médicaments vous pouvez prendre et quand vous pouvez les prendre. En cas de doute, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un de vos médicaments est un AINS.

Si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **informez-en votre médecin**. L'utilisation de CIAMBRA doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels liés à la prise de CIAMBRA pendant la grossesse. Les femmes doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par CIAMBRA et dans les 6 mois après la dernière administration.

Allaitement

Si vous allaitez, informez-en votre médecin.
L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par CIAMBRA.

Fertilité

Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par CIAMBRA et pendant 3 mois après son arrêt. Ils doivent par conséquent utiliser un moyen de contraception efficace

Ce médicament n'est plus autorisé

pendant le traitement et pendant 3 mois après son arrêt. Si vous souhaitez concevoir un enfant pendant le traitement ou dans les 3 mois suivant son arrêt, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. CIAMBRA peut affecter votre capacité à concevoir des enfants. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des conseils au sujet de la conservation du sperme avant le début de votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CIAMBRA peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent(e) lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

CIAMBRA contient du sodium

CIAMBRA 100 mg contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
CIAMBRA 500 mg 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.

3. Comment utiliser CIAMBRA ?

La dose de CIAMBRA est de 500 mg par mètre carré de surface corporelle. Votre taille et votre poids seront mesurés afin de calculer la surface de votre corps. Votre médecin utilisera cette surface corporelle afin de définir la dose adaptée dans votre cas. Cette dose est susceptible d'être ajustée et le traitement est susceptible d'être repoussé en fonction du nombre de vos cellules sanguines et de votre état général. Un pharmacien hospitalier, un infirmier ou un médecin mélangera la poudre CIAMBRA avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables avant qu'elle ne vous soit administrée.

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

En cas d'utilisation de CIAMBRA en association avec le cisplatine :
Le médecin ou le pharmacien hospitalier déterminera la dose dont vous avez besoin en fonction de votre taille et de votre poids.
Le cisplatine est lui aussi administré par perfusion dans l'une de vos veines, environ 30 minutes après la fin de la perfusion de CIAMBRA. La perfusion de cisplatine durera environ 2 heures.

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

Médicaments supplémentaires :
Corticostéroïdes : votre médecin vous prescrira des comprimés de stéroïdes (équivalant à 4 mg de dexaméthasone deux fois par jour) que vous devrez prendre la veille, le jour même et le lendemain du traitement par CIAMBRA. Ce médicament vous est prescrit afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions cutanées que vous pourriez présenter au cours de votre traitement anticancéreux.

Supplémentation en vitamines : votre médecin vous prescrira de l'acide folique (vitamine) à prendre par voie orale ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1000 microgrammes) que vous devrez prendre une fois par jour pendant le traitement par CIAMBRA. Vous devez prendre au moins 5 doses au cours des sept jours précédant la première dose de CIAMBRA. Vous devez continuer à prendre de l'acide folique pendant les 21 jours suivant la dernière dose de CIAMBRA. Vous recevrez également une injection de vitamine B_{12} (1000 microgrammes) au cours de la semaine précédant l'administration de CIAMBRA puis, par la suite, environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par CIAMBRA). La vitamine B_{12} et l'acide folique vous sont administrés afin de réduire les éventuels effets toxiques du traitement anticancéreux.

Ce médicament n'est plus autorisé

Si vous avez d'autres questions concernant l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, celui-ci peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas chez tous les patients.

Vous devez contacter votre médecin immédiatement, si vous ressentez l'un des effets suivants :
- Fièvre ou infection: si vous avez une température supérieure ou égale à 38 °C, des sueurs ou d'autres signes d'infection (puisque vous êtes susceptible d'avoir un nombre de globules blancs inférieur à la normale). L'infection (sepsis) peut être grave et pourrait conduire au décès.
- Si vous commencez à ressentir des douleurs thoraciques ou à avoir une fréquence cardiaque rapide.
- Si vous présentez une douleur, une rougeur, un gonflement ou des plaies dans la bouche.
- Réaction allergique : si vous présentez une éruption cutanée / une sensation de brûlure ou de picotements ou de la fièvre. De manière rare, des réactions cutanées peuvent être graves et conduire au décès.
- Contactez votre médecin si vous présentez une éruption cutanée grave, des démangeaisons ou des cloques (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique).
- Si vous vous sentez fatigué(e), si vous vous sentez faible, si vous êtes facilement essoufflé(e) ou si vous avez l'air pâle (puisque vous êtes susceptible d'avoir un nombre de globules rouges inférieur à la normale).
- Si vous présentez des saignements des gencives, du nez ou de la bouche ou tout autre saignement qui ne s'arrête pas, si vos urines sont rouges ou rosées, si vous présentez des ecchymoses inattendues (puisque vous êtes susceptible d'avoir un nombre de plaquettes inférieur à la normale.
- Si vous présentez un essoufflement brutal, une douleur thoracique intense ou une toux avec crachats de sang (cela peut indiquer la présence d'un caillot de sang dans les vaisseaux sanguins de vos poumons)

Les effets indésirables possibles de CIAMBRA sont les suivants :

Effets indésirables très fréquents (peuvent concerner 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 anomalie de fonctionnement des reins
Fatigue

Effets indésirables fréquents (peuvent concerner 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

Ce médicament n'est plus autorisé

Atteinte ou lésion ou dommage des nerfs moteurs pouvant causer faiblesse et atrophie musculaires (perte musculaire), principalement dans les bras et les jambes
Atteinte ou lésion ou dommage 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 (maladie du cœur qui est inefficace à pomper le sang)
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
Diminution 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

Effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100)
Diminution du nombre de globules rouges, blancs et des plaquettes
Accident vasculaire cérébral
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 une réduction de l'apport de sang 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
Ecoulement de sang rouge vif par 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

Effets indésirables rares (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1 000)
Destruction des globules rouges

Ce médicament n'est plus autorisé

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 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 êtes susceptible de présenter l'un de ces symptômes et/ou maladies. Vous devez en informer votre médecin dès que possible lorsque vous commencez à ressentir un de ces effets indésirables.

Si vous vous inquiétez au sujet d'un effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique également 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 mentionné dans l'annexe V. En signalant les effets indésirables, vous pouvez contribuer à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver CIAMBRA ?

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption figurant sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption renvoie au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution pour perfusion de pémétrexed ont été démontrées pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C ou 15°C et 25°C. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement pour préparer la solution pour perfusion. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si non utilisée immédiatement les conditions et les durées de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C ou 15°C à 25°C.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament est exclusivement à usage unique. Toute solution inutilisée 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 la manière dont il convient de se débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à la protection de l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Contenu de CIAMBRA

- La substance active est le pémétrexed.

CIAMBRA 100 mg : Un flacon de poudre contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).
CIAMBRA 500 mg : Chaque flacon contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Après reconstitution, la solution contient 25 mg/ml de pémétrexed. Une dilution ultérieure réalisée par un professionnel de santé est nécessaire avant administration.

- Les autres ingrédients sont le mannitol (E421), l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (voir rubrique 2 « CIAMBRA contient du sodium »).

Apparence de CIAMBRA et contenu de l'emballage extérieur

CIAMBRA est une poudre pour solution à diluer pour perfusion contenue dans un flacon. Il s'agit d'une poudre lyophilisée blanche à blanchâtre.
Chaque boîte de CIAMBRA contient un flacon en verre avec bouchon en caoutchouc, capsule en aluminium et capuchon amovible, et il est emballé sous film plastique rétractable. Le flacon contient 100 mg ou 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).
Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxembourg

Fabricant :
Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roßlau
Allemagne

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0
BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950
CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333
DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070
DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110
EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001
ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00

Ce médicament n'est plus autorisé

FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760
FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13
HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361
HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 1799 7320
IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744
IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976
IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801
LT UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC" Tel: +370 52 691 947
LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545
LV SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210
MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976
NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976
NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545
PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00
PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500
RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32
SE Menarini International Operations Luxembourg S.A Tel : +352 264976
SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730
SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o.Tel: +386 01 300 2160
UK(NI) A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Cette notice a été mise à jour pour la dernière fois en .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments à l'adresse http://www.ema.europa.eu. Vous trouverez également des liens vers d'autres sites internet portant sur les maladies rares et leurs traitements.

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 santé

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

1. Utiliser des techniques aseptiques pendant la reconstitution et la dilution ultérieure du pémétrexed en vue de l'administration par perfusion intraveineuse.

2. Calculer la dose et le nombre de flacons de CIAMBRA nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétrexed afin de faciliter l'administration de la quantité figurant sur l'étiquette.

3. CIAMBRA 100 mg :
Reconstituer chaque 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, afin d'obtenir une solution contenant 25 mg/ml de pémétrexed.

CIAMBRA 500 mg :
Reconstituer chaque flacon de 500 mg avec 20 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, afin d'obtenir une solution contenant 25 mg/ml de pémétrexed.
Agiter délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution ainsi obtenue est limpide et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre, sans conséquence néfaste sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,6 et 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**

ce médicament n'est plus autorisé

4. Le volume approprié de solution de pémétrexed reconstituée doit ensuite 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.

5. Les solutions de pémétrexed pour perfusion préparées selon les instructions ci-dessus sont compatibles avec les kits d'administration et les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle et en polyoléfine. Le pémétrexed est incompatible avec les diluants contenant du calcium, ce qui inclut les solutions injectables Ringer lactate et Ringer.

6. Avant leur administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de la présence éventuelle de particules et d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.

7. Les solutions de pémétrexed sont exclusivement à usage unique. Tout déchet ou médicament inutilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Précautions de préparation et d'administration : Comme avec tout autre agent anticancéreux potentiellement toxique, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation des solutions de pémétrexed pour perfusion. 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 à l'eau. Le pémétrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétrexed. Quelques cas d'extravasation de pémétrexed ont été signalés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations doivent être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non vésicants.

Ce médicament n'est plus autorisé