

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pemetrexed Krka 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Pemetrexed Krka 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pemetrexed Krka 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 100 mg de pémétrexed (sous forme d'hémipentahydrate de pemetrexed disodique).

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

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient approximativement 11 mg (0,48 mmol) de sodium.

Pemetrexed Krka 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 500 mg de pémétrexed (sous forme d'hémipentahydrate de pemetrexed disodique).

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

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient approximativement 54 mg (2,35 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour concentré).

Poudre ou culot lyophilisée de couleur blanche à jaune pâle ou jaune verdâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin

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

Cancer bronchique non à petites cellules

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Pemetrexed en association avec le cisplatine

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

Pemetrexed en monothérapie

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

Prémédication

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pémétrexed. La posologie doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

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

Surveillance

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

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

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

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

Ajustements de la dose

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

être à nouveau traités selon les recommandations des tableaux 1, 2 et 3, qui concernent Pemetrexed Krka utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

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

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

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

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

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

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

Populations particulières

Sujets âgés

Au cours des essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque plus élevé d'effets indésirables

chez les patients de 65 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients ne sont pas nécessaires.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Pemetrexed Krka dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique non à petites cellules.

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

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

Insuffisants hépatiques

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

Mode d'administration

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

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de Pemetrexed Krka et pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de Pemetrexed Krka avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Allaitement (voir rubrique 4.6).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Des réactions cutanées ont été rapportées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie

préalable. Une prémédication par dexaméthasone (ou équivalent) peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (voir rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed et pendant 6 mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

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

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

Excipients

Pemetrexed Krka 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

Pemetrexed Krka 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

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

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

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

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

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

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

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

Interactions communes à tous les cytotoxiques

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

Association concomitante contre-indiquée

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

Association concomitante déconseillée

Vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune, pour lequel l'association concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, il a été rapporté que le pémétréxed pouvait causer une fatigue. Si cet effet se produit, les patients doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Liste tabulée des effets indésirables

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

Les événements indésirables sont listés par classe de système d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La convention suivante a été utilisée pour la classification par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4. Fréquences des événements indésirables de tout grade, quel que soit le lien de causalité, issus des études pivotales d'enregistrement : JMEI (PEMETREXED *versus* docétaxel), JMBD (PEMETREXED et cisplatine *versus* GEMZAR et cisplatine), JMCH (PEMETREXED 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				

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 Kératoconjunctivite 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 ^c			
Affections hépatobiliaires		Elévation de l'alanine aminotransférase Elévation de l'aspartate aminotransférase		Hépatite		

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée Exfoliation cutanée	Hyperpigmentation Prurit Erythème polymorphe Alopécie Urticaire		Erythème	Syndrome de Stevens-Johnson ^b Nécrolyse épidermique toxique ^b Pemphigoïde Dermatite bulleuse Epidermolyse bulleuse acquise Œdème érythémateux ^f Pseudocellulite Dermatite Eczéma Prurigo	
Affections du rein et des voies urinaires	Diminution de la clairance de la créatinine Augmentation de la créatininémie ^c	Insuffisance rénale Diminution du débit de filtration glomérulaire				Diabète insipide néphrogénique Nécrose tubulaire rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Pyrexie Douleur Œdème Douleur thoracique Inflammation des muqueuses				
Investigations		Elévation de la gamma-glutamyltransférase				
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Œsophagite radique Pneumopathie radique	Phénomène de rappel de la zone irradiée		

^a avec et sans neutropénie

^b avec des cas d'issue fatale

^c conduisant parfois à une nécrose des extrémités

^d avec une insuffisance respiratoire

^e observé uniquement en association avec le cisplatine

^f principalement des membres inférieurs

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : agents antinéoplasiques, analogues de l'acide folique, Code ATC : L01BA04.

Pemetrexed Krka (pémétrexed) est un agent antinéoplasique antifolate multi-cible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

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

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

Efficacité clinique

Mésothéliome

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

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B₁₂ a été introduite dans le traitement des patients afin d'en réduire la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été effectuée sur la population de tous les patients randomisés dans un des bras ayant reçu le traitement correspondant (patients randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée

chez les patients qui ont reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B₁₂ pendant toute la durée de leur traitement (patients totalement supplémentés). Les résultats d'efficacité de ces analyses sont résumés dans le tableau suivant :

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

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

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

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

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

CBNPC, traitement en seconde ligne

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

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

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

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

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

CBNPC, traitement en première ligne

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

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

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

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a démontré des différences

cliniquement pertinentes en termes de survie en fonction de l'histologie, voir tableau ci-dessous.

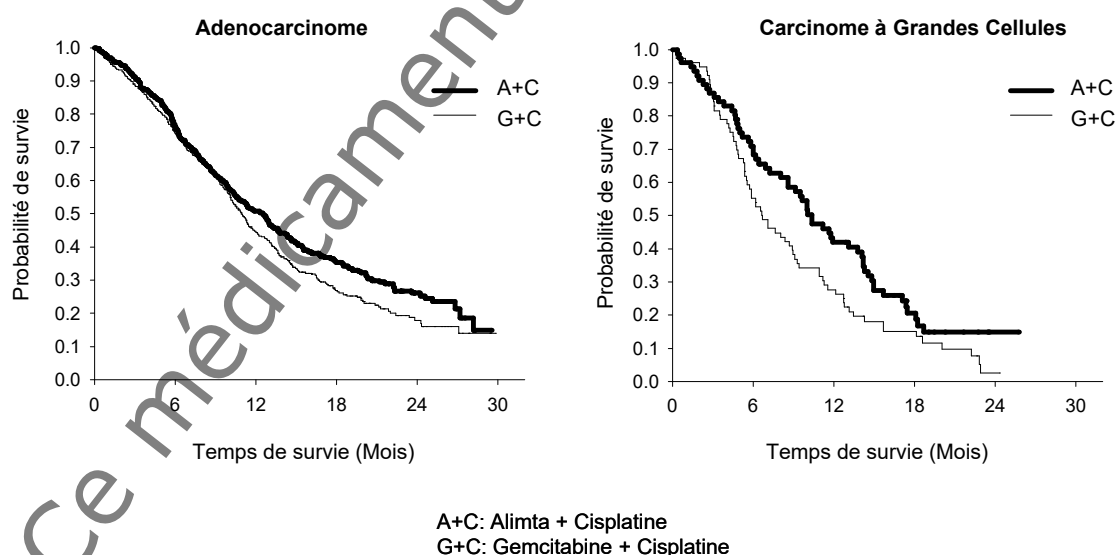
Tableau 7. Résultats d'efficacité de pémétréxed + cisplatine *versus* gemcitabine + cisplatine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules – population en ITT et sous-groupes histologiques.

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

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

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

Graphique de Kaplan Meier sur la survie globale par histologie



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

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

CSF/GM-CSF (3,1 % *versus* 6,1 %, $p = 0,004$) et de préparations à base de fer (4,3 % *versus* 7,0 %, $p = 0,021$).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), traitement de maintenance

JMEN

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

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

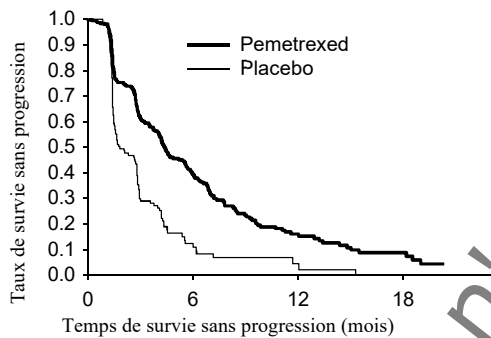
En accord avec les autres études cliniques avec du pémétréxed, une différence en termes d'efficacité en fonction de l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN. Pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ($n = 430$, population revue indépendamment)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

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

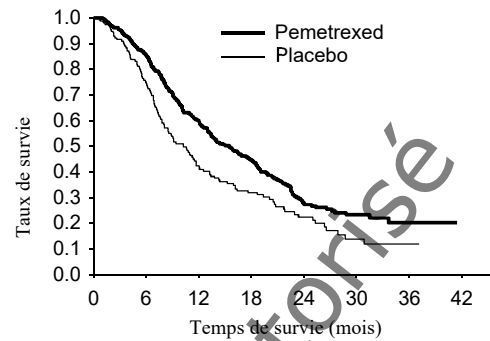
Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes observées concernant le profil de sécurité de pémétréxed au sein des sous-groupes histologiques.

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

Survie Sans Progression



Survie Globale



PARAMOUNT

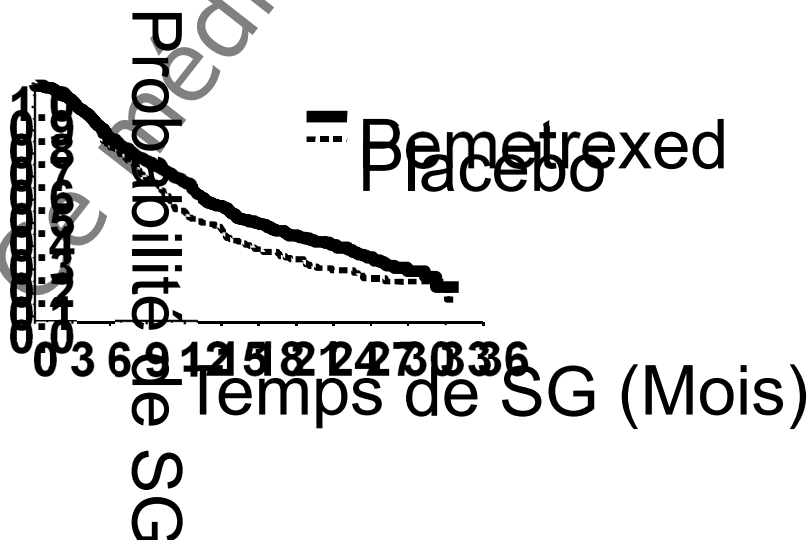
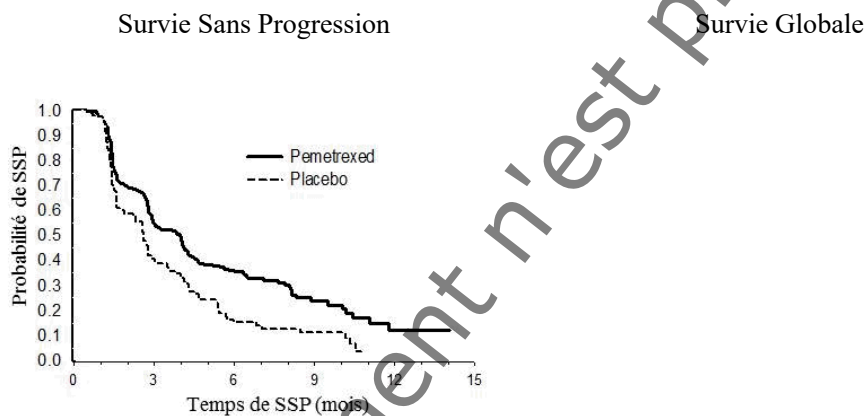
Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité de pémétrexed poursuivi en traitement de maintenance plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 359) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 180) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde et dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet de pémétrexed associé au cisplatine. Parmi les 939 patients traités par du pémétrexed plus cisplatine en induction, 539 patients ont été randomisés pour un traitement de maintenance par pémétrexed ou par placebo. Parmi les patients randomisés, 44,9 % avaient une réponse complète ou partielle et 51,9 % avaient une maladie stable suite au traitement par pémétrexed plus cisplatine en induction. Les patients randomisés pour le traitement de maintenance devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement par pémétrexed plus cisplatine en induction et le début du traitement de maintenance était de 2,96 mois pour les deux bras de traitement (bras pémétrexed et bras placebo). Les patients randomisés ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées à partir de la randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement de maintenance avec du pémétrexed et 4 cycles de placebo. Un total de 169 patients (47,1 %) ont reçu au moins 6 cycles de pémétrexed en traitement de maintenance, ce qui représente un total d'au moins 10 cycles de pémétrexed.

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

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

Suite à un traitement d'induction avec du pémétrexed plus cisplatine (4 cycles), le traitement par du pémétrexed était statistiquement supérieur au placebo pour la Survie Globale (SG) (médiane de 13,9 mois versus 11,0 mois, hazard ratio= 0,78, 95% IC=0,64-0,96, p=0,0195). Au moment de l'analyse finale de la survie, 28,7% des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétrexed versus 21,7% dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par du pémétrexed était constant au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse à l'induction, le Performance Status ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de SG et SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans des patients sous pémétrexed étaient de 58% et 32% respectivement, comparés à 45% et 21% pour les patients sous placebo. Depuis le début du traitement d'induction de première ligne avec du pémétrexed plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétrexed et de 14,0 mois pour le bras placebo (hazard ratio=0,78, 95% IC=0,64-0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3% pour le pémétrexed et 71,7% pour le placebo.

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



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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides recevant des doses de 0,2 à 838 mg/m², en perfusion de 10 minutes. Le pémétréxed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 L/m². Des études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas notablement modifiée par une insuffisance rénale, de quel que degré qu'elle soit. Le métabolisme hépatique du pémétréxed est limité. Le pémétréxed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des premières 24 heures suivant l'administration. Les études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques 3). La clairance systémique totale est de 91,8 mL/min et la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 mL/min). La variabilité inter-individuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C_{max}) augmentent proportionnellement à la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétréxed sont constantes d'un cycle à l'autre.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (E524)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non entamé

3 ans

Solution reconstituée et solution diluée

La stabilité physique et chimique de la solution reconstituée et de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C (et 25°C). D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pemetrexed Krka 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 ml (verre transparent de type I) avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et capsule en aluminium avec partie détachable en polypropylène (portant l'inscription "FLIP OFF"): contenant 100 mg de pemetrexed.

Boîte de 1 flacon.

Pemetrexed Krka 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 50 ml (verre transparent de type I) avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et capsule en aluminium avec partie détachable en polypropylène (portant l'inscription "FLIP OFF"): contenant 500 mg de pemetrexed.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pémétrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de Pemetrexed Krka nécessaires. Chaque flacon de 100 mg contient un excès de pémétrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. Pemetrexed Krka 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Reconstituer le flacon de 100 mg avec 4,2 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateur, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/mL de pémétrexed.

Pemetrexed Krka 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

Agiter délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. **Une dilution ultérieure est nécessaire.**

4. Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétrexed doit être à nouveau dilué pour atteindre 100 mL, avec une 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 pour perfusion de pémétrexed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.
6. Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
7. Les solutions de pémétrexed sont à usage unique seulement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation et précautions d'administration

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

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

Date de première autorisation: 22 mai 2018

Date de dernier renouvellement :

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 (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

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**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovénie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

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

Pemetrexed Krka 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétrexed

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

Chaque flacon contient 100 mg de pémétrexed (sous forme d'hémipentahydrate de pemetrexed disodique).
Après reconstitution, chaque flacon contient 25 mg/mL de pémétrexed.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (E524).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

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

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

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

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/18/1283/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure le braille accepté.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pemetrexed Krka 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pémétrexed

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

Chaque flacon contient 500 mg de pémétrexed (sous forme d'hémipentahydrate de pemetrexed disodique).
Après reconstitution, chaque flacon contient 25 mg/mL de pémétrexed.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (E524).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

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

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

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

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/18/1283/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure le braille accepté.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE

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

Pemetrexed Krka 100 mg poudre pour concentré
pémétrexed

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRE

KRKA

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

ÉTIQUETTE

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

Pemetrexed Krka 500 mg poudre pour concentré
pémétrexed

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 mg

6. AUTRE

KRKA

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Pemetrexed Krka 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Pemetrexed Krka 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

pémétrexed

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ? :

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

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

Pemetrexed Krka est un médicament utilisé dans le traitement du cancer.

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

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

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

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

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

N'utilisez jamais Pemetrexed Krka :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien hospitalier avant d'utiliser Pemetrexed Krka.

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

Avant chaque perfusion, des prélèvements de sang seront réalisés afin d'évaluer si vos fonctions

rénale et hépatique sont correctes et de vérifier que vous avez suffisamment de cellules sanguines pour recevoir Pemetrexed Krka. Votre médecin peut décider de modifier la dose ou de repousser le traitement en fonction de votre état général et si votre taux de cellules sanguines est trop bas. Si vous recevez également du cisplatine, votre médecin s'assurera que vous êtes correctement hydraté et que vous recevez un traitement avant et après l'administration de cisplatine pour prévenir les vomissements.

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

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

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

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Pemetrexed Krka

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

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

Grossesse

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

Allaitement

Si vous allaitez, informez votre médecin.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Pemetrexed Krka.

Fertilité

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pemetrexed Krka peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent pendant la conduite des

véhicules et l'utilisation de machines.

Pemetrexed Krka contient du sodium

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

Pemetrexed Krka 500 mg contient 54 mg de sodium (composant principal de la cuisson / sel de table) par flacon, ce qui équivaut à 2,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé pour un adulte.

3. Comment utiliser Pemetrexed Krka

La dose de Pemetrexed Krka est de 500 milligrammes par mètre carré de votre surface corporelle. Votre taille et votre poids corporel sont mesurés pour déterminer la surface de votre corps. Votre médecin utilisera cette surface corporelle afin de déterminer la dose exacte qui vous sera administrée. Cette dose peut être ajustée ou le traitement repoussé en fonction du résultat de vos analyses sanguines et de votre état général. Un pharmacien hospitalier, un infirmier ou un médecin mélangera la poudre de Pemetrexed Krka avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparation injectable avant de vous l'administrer par perfusion dans l'une de vos veines.

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

Lorsqu'il est utilisé en association au cisplatine :

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

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

Médicaments associés :

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

Supplémentation en vitamines : votre médecin vous prescrira de l'acide folique (vitamine) par voie orale ou un médicament contenant plusieurs vitamines dont de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes) que vous devrez prendre une fois par jour pendant le traitement par Pemetrexed Krka. Vous devez prendre au moins cinq doses dans les 7 jours qui précèdent la première injection de Pemetrexed Krka. Vous devez continuer de prendre l'acide folique pendant les 21 jours après la dernière injection de Pemetrexed Krka. Vous recevrez également une injection intramusculaire de vitamine B₁₂ (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de Pemetrexed Krka puis environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par Pemetrexed Krka). La vitamine B₁₂ et l'acide folique vous sont donnés afin de réduire les effets toxiques éventuels dus au traitement anticancéreux.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- Fièvre ou infection (respectivement, fréquent ou très fréquent) : si vous avez une température de 38°C ou plus, si vous transpirez ou si vous avez d'autres signes d'infection (parce que vous pouvez avoir des globules blancs en nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent). L'infection (sepsis) peut être sévère et conduire au décès.
- Si vous commencez à ressentir une douleur à la poitrine (fréquent) ou des palpitations (peu fréquent).
- Si vous avez une douleur, une rougeur, un gonflement ou des plaies au niveau de la bouche (très fréquent).
- Réaction allergique : si vous présentez une éruption cutanée (très fréquent) / une sensation de brûlure ou de fourmillement (fréquent), ou une fièvre (fréquent). Rarement, des réactions de la peau peuvent être sévères et conduire au décès. Contactez votre médecin si vous avez des éruptions sévères, ou des démangeaisons, ou des cloques qui se forment (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique).
- Si vous êtes fatigué, si vous vous sentez faible, si vous vous essoufflez facilement ou si vous êtes pâle (parce que vous pouvez avoir un taux d'hémoglobine inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Si vous saignez des gencives, du nez ou de la bouche ou si un saignement ne s'arrête pas, si vos urines sont rosées ou rougeâtres, si vous présentez des bleus inattendus (parce que vous pouvez avoir des plaquettes en nombre inférieur à la normale, ce qui est fréquent).
- Si vous avez un essoufflement brutal, une douleur intense à la poitrine ou une toux avec des crachats de sang (peu fréquent) (cela peut évoquer un caillot de sang dans les vaisseaux sanguins des poumons).

Les autres effets indésirables possibles de Pemetrexed Krka sont :

Très fréquentes (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

Infection

Pharyngite (un mal de gorge)

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

Faible nombre de globules blancs

Faible taux d'hémoglobine

Douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans votre bouche

Perte de l'appétit

Vomissement

Diarrhée

Nausées

Eruption cutanée

Peau qui pèle

Analyses sanguines anormales montrant une fonctionnalité réduite des reins

Fatigue

Fréquentes (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Septicémie

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

Faible nombre de plaquettes

Réaction allergique

Déshydratation

Modification du goût

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

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

Sensations vertigineuses

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

Sécheresse des yeux
 Larmolement
 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, larmolement, irritation et/ou douleur
 Insuffisance cardiaque (affectant la puissance de pompage des muscles de votre cœur)
 Rythme cardiaque irrégulier
 Indigestion
 Constipation
 Douleur abdominale
 Foie : augmentation dans le sang des substances produites par le foie
 Augmentation de la pigmentation de la peau
 Démangeaisons de la peau
 Eruption cutanée sur le corps où chaque marque ressemble à une cible
 Perte de cheveux
 Urticaire
 Reins qui cessent de fonctionner
 Réduction du fonctionnement des reins
 Fièvre
 Douleur
 Excès de liquide dans les tissus corporels, entraînant un gonflement
 Douleur à la poitrine
 Inflammation et ulcération des muqueuses tapissant le tube digestif

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

Diminution du nombre de globules rouges, blancs et des plaquettes
 Accident vasculaire cérébral
 Type d'accident vasculaire cérébral lorsqu'une artère du cerveau est bouchée
 Saignement à l'intérieur du crâne
 Angine de poitrine (douleur à la poitrine causée par un flux de sang réduit vers le cœur)
 Crise cardiaque
 Rétrécissement ou obstruction des artères coronaires
 Augmentation du rythme cardiaque
 Distribution sanguine insuffisante vers les membres
 Blocage dans l'une des artères pulmonaires dans vos poumons
 Inflammation et lésions de la muqueuse des poumons avec des problèmes respiratoires
 Passage de sang rouge vif depuis l'anus
 Saignement dans le tube digestif
 Perforation de l'intestin
 Inflammation de la muqueuse de l'œsophage
 Inflammation de la muqueuse du gros intestin, qui peut être accompagnée par un saignement intestinal ou rectal (observée uniquement en association avec le cisplatine)
 Inflammation, œdème, érythème et érosion de la surface de la muqueuse de l'œsophage causée par la radiothérapie
 Inflammation des poumons causée par la radiothérapie

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

Destruction des globules rouges
 Choc anaphylactique (réaction allergique sévère)
 Inflammation du foie
 Rougeur de la peau
 Eruption cutanée qui se développe dans une zone précédemment irradiée

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

Infection de la peau et des tissus mous

Syndrome de Stevens-Johnson (type de réaction cutanéomuqueuse sévère qui peut mettre la vie en danger)
Nécrolyse épidermique toxique (type de réaction cutanée sévère qui peut mettre la vie en danger)
Trouble auto-immun qui entraîne des éruptions cutanées et des cloques sur les jambes, les bras et le ventre
Inflammation de la peau caractérisée par la présence de bulles pleines de liquide
Fragilité cutanée, cloques, érosions et lésions de la peau
Rougeur, douleur et gonflement, principalement des membres inférieurs
Inflammation de la peau et de la graisse sous la peau (pseudocellulite)
Inflammation de la peau (dermatite)
Peau qui devient inflammée, qui démange, rouge, craquelée et rugueuse
Taches qui démangent intensément

Indéterminée (fréquence qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Type de diabète principalement dû à une pathologie rénale

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

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

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver Pemetrexed Krka

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

La stabilité physique et chimique de la solution reconstituée et de la solution diluée de pémétrexed ont été démontrées pendant 24 heures entre 2°C et 8°C (et 25°C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

Ne jetez aucun médicament par les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pemetrexed Krka

- La substance active est le pémétrexed.
Pemetrexed Krka 100 mg : Chaque flacon contient 100 mg de pémétrexed (sous forme d'hémipentahydrate de pemetrexed disodique). Après reconstitution, la solution contient

25 mg/mL de pémétrexed.

Pemetrexed Krka 500 mg : Chaque flacon contient 500 mg de pémétrexed (sous forme d'hémipentahydrate de pemetrexed disodique). Après reconstitution, la solution contient 25 mg/mL de pémétrexed.

- Les autres composants sont le mannitol, l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (E524). Voir section 2 « Pemetrexed Krka contient du sodium »

Comment se présente Pemetrexed Krka et contenu de l'emballage extérieur

Pemetrexed Krka est une poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour concentré). Il s'agit d'une poudre ou culot lyophilisée de couleur blanche à jaune pâle ou jaune verdâtre.

Pemetrexed Krka est disponible en flacons en verre transparent contenant 100 mg ou 500 mg de pemetrexed. Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Tel.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕΤ

ηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED Τηλ: + 357 24
651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

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

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

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pémétrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons d'Pemetrexed Krka nécessaires. Chaque flacon de 100 mg contient un excès de pémétrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. Pemetrexed Krka 100 mg :
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, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/mL de pémétrexed.

Pemetrexed Krka 500 mg :
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, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/mL de pémétrexed.

Agiter délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. Une dilution ultérieure est nécessaire.

4. Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétréxed doit être à nouveau dilué pour atteindre 100 mL, avec une 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 pour perfusion de pémétréxed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine. Le pémétréxed est incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate.
6. Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
7. Les solutions de pémétréxed sont à usage unique seulement. Tout produit non utilisé ainsi que les déchets doivent être éliminés selon les procédures locales.

Préparation et précautions d'administration

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