**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Fiecare flacon conţine pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

*Excipienţi cu efect cunoscut*

Fiecare flacon conţine sodiu, aproximativ 11 mg.

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Fiecare flacon conţine pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

*Excipienţi cu efect cunoscut*

Fiecare flacon conţine sodiu, aproximativ 54 mg.

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Fieare flacon conţine pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

*Excipienţi cu efect cunoscut*

Fiecare flacon conţine sodiu, aproximativ 108 mg.

După reconstituire (vezi pct. 6.6), fiecare flacon conţine pemetrexed 25 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

Pulbere liofilizată albă spre galben deschis sau verde-gălbui.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Mezoteliom pleural malign

Pemetrexed Pfizer în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienţilor cu mezoteliom pleural malign nerezectabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

Pemetrexed Pfizer în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

Pemetrexed Pfizer este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreţinere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienţi a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină (vezi pct. 5.1).

Pemetrexed Pfizer este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienţi cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

Pemetrexed Pfizer trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic calificat în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

*Pemetrexed Pfizer în asociere cu cisplatină*

Doza recomandată de Pemetrexed Pfizer este de 500 mg/m2 aria suprafaţei corporale (ASC) administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 de zile. Doza recomandată de cisplatină este de 75 mg/m2 ASC, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 de minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pacienţilor trebuie să li se administreze tratament antiemetic corespunzător şi hidratare adecvată înainte şi/sau după administrarea de cisplatină (vezi, de asemenea şi, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină, pentru recomandări specifice de dozaj).

*Pemetrexed Pfizer în monoterapie*

La pacienţii trataţi pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza de Pemetrexed Pfizer recomandată este de 500 mg/m2 ASC, administrată ca perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile.

*Premedicaţie*

Pentru a reduce incidenţa şi severitatea reacţiilor cutanate, trebuie administrat un glucocorticoid cu o zi înainte, în ziua administrării de premetrexed şi o zi după aceea. Glucocorticoidul trebuie să fie administrat în doză echivalentă cu 4 mg dexametazonă, administrat oral, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Pentru a scădea toxicitatea, pacienţilor trataţi cu pemetrexed trebuie să li se administreze şi suplimentare vitaminică (vezi pct. 4.4). Pacienţilor trebuie să li se administreze zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conţină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele şapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puţin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei şi timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienţilor trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamina B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed şi o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecţii de vitamină B12 se pot administra în aceeaşi zi cu pemetrexed.

*Monitorizare*

Pacienţii cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizaţi înaintea fiecărei doze prin hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) şi numărătoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm3, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm3.

Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

Bilirubina totală trebuie să fie ≤ 1,5 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (AST sau GOT) şi alanin amino-transferaza (ALT sau GPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, AST şi ALT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există metastază la nivel hepatic.

*Ajustări ale dozei*

Ajustările dozei la începutul unui nou ciclu trebuie să se bazeze pe valorile minime ale numărătorilor hematologice sau pe maximul toxicităţii non-hematologice din ciclul precedent al terapiei. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcţie de recuperare, dozele trebuie ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 şi 3, care se aplică pentru Pemetrexed Pfizer utilizată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabelul 1. Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Pfizer (în monoterapie sau în asociere) şi cisplatină – toxicitate hematologică** | |
| NAN minim < 500/mm3 şi trombocite minime ≥ 50000/mm3 | 75% din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Pfizer cât şi pentru cisplatină) |
| Numărul minim de trombocite < 50000/mm3 indiferent de NAN minim | 75% din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Pfizer cât şi pentru cisplatină) |
| Numărul minim de trombocite < 50000/mm3 însoţit de sângerarea, indiferent de NAN minim ANC | 50% din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Pfizer cât şi pentru cisplatină) |
| aAcest criteriu semnifică o sângerare de grad ≥ 2 conform definiţiei standard din Criteriile de Toxicitate Comună ale Institutului Naţional al Cancerului (Common Toxicity Criterie – CTC) (v2.0, NCI 1998. | |

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), Pemetrexed Pfizer trebuie întreruptă până la revenirea la o valoare mai mică sau egală cu valoarea de dinainte de terapie. Tratamentul trebuie reluat în conformitate cu recomandările din Tabelul 2.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabelul 2. Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Pfizer (în monoterapie sau în asociere) şi cisplatină – toxicitate non-hematologică** a, b | | |
|  | **Doza de Pemetrexed Pfizer (mg/m2)** | **Doza de cisplatină (mg/m2)** |
| Orice toxicitate de grad 3 sau 4, cu excepţia mucozitei | 75% din doza anterioară | 75% din doza anterioară |
| Orice diaree care necesită spitalizare (indiferent de grad) sau diaree de grad 3 sau 4 | 75% din doza anterioară | 75% din doza anterioară |
| Mucozită de grad 3 sau 4 | 50% din doza anterioară | 100% din doza anterioară |
| a Conform Criteriilor de Toxicitate Comună ale Institutului Naţional al Cancerului (CTC v2.0; NCI 1998)  b Excluzând neurotoxicitatea | | |

În cazul neurotoxicităţii, ajustarea recomandată a dozei de Pemetrexed Pfizer şi de cisplatină este prezentată în Tabelul 3. Pacienţii trebuie să întrerupă terapia dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabelul 3. Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Pfizer (în monoterapie sau în asociere) şi cisplatină – toxicitate non-hematologică** | | |
| **Gradul CTC** a | **Doza de Pemetrexed Pfizer (mg/m2)** | **Doza de cisplatină (mg/m2)** |
| 0‑1 | 100% din doza anterioară | 100% din doza anterioară |
| 2 | 100% din doza anterioară | 50% din doza anterioară |
| a Criteriile de toxicitate Comună ale Institutului Naţional al Cancerului (CTC v2.0; NCI 1998) | | |

Tratamentul cu Pemetrexed Pfizer trebuie întrerupt după 2 scăderi succesive ale dozelor, pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, sau imediat, dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici*

În studiile clinice, nu au existat date care să sugereze că pacienţii în vârstă de 65 ani sau mai mult prezintă risc crescut de reacții adverse în comparaţie cu pacienţii cu vârsta mai mică de 65 ani. Nu sunt necesare alte ajustări ale dozelor decât cele recomandate pentru toţi pacienţii.

*Copii şi adolescenţi*

Pemetrexed nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi în indicaţiile de mezoteliom pleural malign şi cancer bronhopulmonar fără celule mici.

*Pacienţi cu insuficienţă renală (formula standard Cockcroft şi Gault sau rata filtrării glomerulare măsurate cu metoda clearance-ului plasmatic al Tc99m-DPTA)*

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat, prin excreţie renală. În studiile clinice, pacienţii cu clearance al creatininei ≥ 45 ml/min nu au necesitat alte ajustări ale dozei decât cele recomandate pentru toţi pacienţii. La pacienţii cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min, datele asupra utilizării pemetrexed sunt insuficiente; în consecinţă, în aceste cazuri utilizarea pemetrexed nu este recomandată (vezi pct. 4.4 ).

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică*

Nu au fost identificate relaţii între AST (GOT), ALT (GPT) sau bilirubina totală şi farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienţii cu insuficienţă hepatică, cum ar fi bilirubină > 1,5 ori limita superioară a valorii normale şi/sau transaminaze > 3,0 ori limita superioară a valorii normale (în cazul absenţei metastazelor hepatice) sau > 5,0 ori limita superioară a valorii normale (în cazul prezenţei metastazelor hepatice) nu au fost studiaţi în mod specific.

Mod de administrare

Pemetrexed Pfizer este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed Pfizer trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de peste 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Pentru precauţii necesare în vederea manipulării sau administrării Pemetrexed Pfizer și pentru instrucţiuni privind reconstituirea şi diluarea Pemetrexed Pfizer înainte de administrare, vezi pct. 6.6

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct. 4.6).

Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Pemetrexed poate să deprime funcţia măduvei osoase, cu manifestări ca: neutropenie, trombocitopenie şi anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei mielosupresia este forma de toxicitate care impune limitarea dozei. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru mielosupresie în cursul terapiei, iar pemetrexed nu trebuie administrat pacienţilor până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu a revenit la ≥ 1500 celule/mm3, iar numărul de trombocite nu a revenit la ≥ 100000 celule/mm3. Scăderile dozei pentru curele ulterioare se bazează pe cea mai mică valoare a NAN şi a numărului de trombocite şi pe toxicitatea non-hematologică maximă observate în ciclul precedent (vezi pct. 4.2).

Atunci când a fost administrată suplimentarea vitaminică reprezentată de acid folic şi vitamină B12 s-au raportat toxicitate mai scăzută şi reducerea toxicităţii hematologice şi non-hematologice de grad 3/4 cum ar fi neutropenia, neutropenia febrilă şi infecţia cu neutropenie de grad 3/4. În consecinţă, toţi pacienţii trataţi cu pemetrexed trebuie să fie instruiţi să-şi administreze acid folic şi vitamina B12, ca măsură profilactică de reducere a toxicităţii legate de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienţii care au fost tratați anterior cu un glucocorticoid, s-au raportat reacţii cutanate. Pretratamentul cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să scadă incidenţa şi severitatea reacţiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

A fost studiat un număr insuficient de pacienţi cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min. De aceea, nu este recomandată utilizarea pemetrexed la pacienţii cu clearance al creatininei < 45 ml/min (vezi pct. 4.2).

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatinine de la 45 la 79 ml/min) trebuie să evite să utilizeze medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum sunt ibuprofenul şi acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed şi cel puţin 2 zile după aceea (ezi pct. 4.5).

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată care sunt eligibili pentru terapie cu pemetrexed, administrarea AINS cu timp de înjumătăţire plasmatică lung trebuie întreruptă timp de cel puţin 5 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed şi cel puţin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

Evenimente renale grave, inclusiv insuficienţă renală acută, au fost raportate la pemetrexed atât în monoterapie, cât şi în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Mulţi dintre pacienţii la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc pentru dezvoltarea evenimentelor renale incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet zaharat preexistente. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor sugestive pentru diabetul insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

Efectul pemetrexed asupra colecţiilor lichidiene, cum ar fi revărsatele pleurale sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienţi cu tumori solide şi colecţii lichidiene stabile, a arătat că nu este nicio diferenţă între concentraţiile plasmatice normalizate cu doza sau a valorilor clearance-ului pentru pemetrexed, în comparaţie cu pacienţii care nu prezintă colecţii lichidiene. Astfel, drenarea acestor colecţii lichidiene înainte de administrarea pemetrexed trebuie luată în considerare, dar poate să nu fie necesară.

Datorită toxicităţii gastro-intestinale a pemetrexed administrat în asociere cu cisplatină a fost observată

deshidratare severă. În consecinţă, pacienţilor trebuie să li se administreze tratament antiemetic

adecvat şi hidratare corespunzătoare înainte de şi/sau după administrarea tratamentului.

În cursul studiilor clinice cu pemetrexed, evenimentele cardio-vasculare grave, incluzând infarctul miocardic şi evenimentele cerebro-vasculare au fost raportate mai puţin frecvent şi s-au produs de obicei atunci când pemetrexed a fost administrat în asociere cu alt medicament citotoxic. Cei mai mulţi dintre pacienţii la care s-au observat aceste evenimente au avut factori de risc cardio-vascular preexistenţi (vezi pct. 4.8)

Imunodeprimarea este frecventă la pacienţii cu neoplazii. În consecinţă, nu se recomandă utilizarea concomitentă a vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.3 şi 4.5).

Pemetrexed poate avea efecte genetice dăunătoare. Bărbaţii maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiţi să nu procreeze în cursul tratamentului şi timp de până la 3 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abstinenţă. Datorită posibilităţii ca tratamentul cu pemetrexed să determine infertilitate ireversibilă, bărbaţii sunt sfătuiţi să solicite consiliere privind conservarea de spermă înainte de începerea tratamentului

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze contracepţie eficientă în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de 6 luni după terminarea acestuia (vezi pct. 4.6).

Au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere la pacienţii care au făcut radioterapie înaintea, în timpul sau după tratamentul cu pemetrexed. Trebuie acordată o atenţie specială acestor pacienţi şi este necesară precauţie în utilizarea altor medicamente radiosensibilizante.

La pacienţii care au efectuat radioterapie cu câteva săptămâni sau ani înainte de tratamentul cu pemetrexed, au fost raportate cazuri de reapariţie a leziunilor post-iradiere.

Excipienți

*Pemetrexed Pfizer 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică, practic "nu conține sodiu".

*Pemetrexed Pfizer 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Acest medicament conține sodiu 54 mg per flacon, echivalent cu 2,7 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

*Pemetrexed Pfizer 1.000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Acest medicament conține sodiu 108 mg per flacon, echivalent cu 5,4 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat pe cale renală, prin secreţie tubulară şi în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice de ansă, compuşi cu platină, ciclosporină) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Aceste asocieri trebuie utilizate cu prudenţă. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie atent monitorizat.

Administrarea concomitentă de pemetrexed cu inhibitori OAT3 („organic anion transfer 3” – transportorul organic anionic 3) (de exemplu, probenecid, penicilină, inhibitori ai pompei de protoni (IPP)) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Asocierea acestor medicamente cu pemetrexed trebuie făcută cu prudenţă.

La pacienţii cu funcţie renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofenul > 1600 mg/zi) şi acidul acetilsalicilic în doze mai mari (≥ 1,3 g zilnic) pot să scadă eliminarea pemetrexed şi, în consecinţă, să crească frecvenţa reacțiiloradverse ale pemetrexed. Prin urmare, la pacienţii cu funcţie renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), este necesară prudenţă atunci când se administrează doze mari de AINS sau acid acetilsalicilic în doze mai mari, în asociere cu pemetrexed.

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 la 79 ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de exemplu ibuprofen) sau acid acetilsalicilic în doze mai mari trebuie evitată timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed şi 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

În absenţa datelor cu privire la interacţiunea potenţială cu AINS cu timp de înjumătăţire plasmatică mai îndelungat, ca piroxicam şi rofecoxib, administrarea lor concomitentă cu pemetrexed, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, trebuie întreruptă timp de cel puţin 5 zile înainte, în ziua şi cel puţin 2 zile după administrarea pemetrexed (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară administrarea concomitentă de AINS, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru toxicitate, în special mielosupresie şi toxicitate gastrointestinală.

Pemetrexed suferă o metabolizare hepatică limitată. Rezultatele studiilor *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că nu se prevede determinarea de către pemetrexed a unei inhibiţii semnificative clinic a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 şi CYP1A2.

Interacţiuni commune ale tuturor citotoxicelor

Datorită riscului trombotic crescut la pacienţii cu neoplazii, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intra-individuală mare a statusului coagulării în cursul bolilor şi posibilitatea interacţiunilor dintre anticoagulantele orale şi chimioterapia antineoplazică necesită o intensificare a monitorizării INR (International Normalised Ratio), dacă se decide tratarea pacientului cu anticoagulante orale.

Utilizare concomitentă contraindicată: vaccinul împotriva febrei galbene - risc de boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Utilizare concomitentă nerecomandată: vaccinuri vii atenuate (cu excepţia celui împotriva febrei galbene, la care este contraindicată utilizarea concomitentă) - risc de boală sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la persoanele care au deja imunosupresie din cauza bolii lor de bază. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă este disponibil (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femeile de vârstă fertilă / Contracepţia la bărbaţi şi femei

Pemetrexed poate determina efecte genotoxice. Femeile de vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pemetrexed şi timp de până la 6 luni după acesta.

Bărbaţii maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiţi să folosească metode contraceptive eficace şi să nu procreeze în cursul tratamentului şi timp de până la 3 luni după acesta.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, la fel ca alţi antimetaboliţi, pemetrexed determină malformaţii congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidenţiat toxicitate asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în cursul sarcinii cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar, după luarea atentă în considerare a necesităţilor mamei şi a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă pemetrexed se excretă în laptele uman, iar reacţiile adverse asupra sugarului nu pot fi excluse. În cursul terapiei cu pemetrexed alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Din cauza posibilităţii ca tratamentul cu pemetrexed să producă infertilitate ireversibilă, bărbaţii sunt sfatuiţi să solicite consiliere de specialitate pentru conservarea de spermă, înainte de începerea tratamentului.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.Totuşi, s-a raportat că pemetrexed poate să determine oboseală. În consecinţă, pacienţii trebuie avertizaţi să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje dacă apare această reacţie.

* 1. **Reacţii adverse**

Rezumat al profilului de siguranţă

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent în cursul tratamentului cu pemetrexed, administrat atât în monoterapie, cât şi în asociere, sunt supresia medulară, manifestată prin anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie; şi toxicitatea gastrointestinală, manifestată prin anorexie, greaţă, vărsături, diaree, constipaţie, faringită, mucozită şi stomatită. Alte reacţii adverse includ toxicitatea renală, creşterea valorilor transaminazelor, alopecia, fatigabilitatea, deshidratarea, erupţia cutanată, infecţia/sepsis-ul şi neuropatia. Rar, s-au înregistrat sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică.

Prezentarea tabelară a reacţiilor adverse

Tabelul numărul 4 prezintă reacțiile adverse indiferent de relația de cauzalitate asociată cu administrarea pemetrexed fie în monoterapie sau în asociere cu cisplatină în studiile pivot (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN și PARAMOUNT) și din raportările de după punerea pe piață.

Reacţiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme şi organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RAM se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100); rare (≥ 1/10000 și < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse de orice grad indiferent de relația de cauzalitate cu administrarea pemetrexed din studiile pivot: JMEI (Premetrexed comparativ cu Docetaxel), JMDB (Premetrexed și Cisplatină comparativ cu GEMZAR și Cisplatină), JMCH (Premetrexed plus Cisplatină comparativ cu Cisplatină), JMEN și PARAMOUNT (Pemetrexed plus terapie suportivă optimă comparativ cu Placebo plus terapie suportivă optimă) și din perioada de după punerea pe piață.**

| **Aparate, sisteme şi organe (MedDRA)** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** | **Foarte rare** | **Cu frecvență necunoscută** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecții și infestări | Infecțiea  Faringită | Sepsisb |  |  | Dermo-hipodermită |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Neutropenie  Leucopenie  Scăderea hemoglobi-nemiei | Neutropenie febrile  Scăderea numărului de trombocite | Pancitopenie | Anemie hemolitică autoimună |  |  |
| Tulburări ale sistemului imun |  | Reacţie alergică/hipersensibilitate |  | Șoc anafilactic |  |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  | Deshidratare |  |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului nervos |  | Tulburări ale gustului Neuropatie periferică motorie  Neuropatie periferică senzitivă  Amețeală | Accident vascular cerebral  Accident vascular ischemic tranzitor Hemoragii intracraniene |  |  |  |
| Tulburări oculare |  | Conjunctivită  Ochi uscați  Secreție lacrimală crescută  Keratoconjuctivită uscată  Edem periorbital  Afectare a suprafeţei oculare |  |  |  |  |
| Tulburări cardiace |  | Insuficiență cardiacă  Aritmie | Angină pectorală  Infarct miocardic  Boală coronariană  Aritmie supraventriculară |  |  |  |
| Tulburări vasculare |  |  | Ischemie perifericăc |  |  |  |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale |  |  | Embolie pulmonară Pneumonie interstițialăbd |  |  |  |
| Tulburări gastro-intestinale | Stomatită  Anorexie  Vărsături Diareea  Greață | Dispepsie  Constipație  Durere abdominală | Hemoragie rectală  Hemoragie gastrointestinală  Perforație intestinală  Esofagită  Colită e |  |  |  |
| Tulburări hepatobiliare |  | Creştere a valorilor ALT (GPT)  Creştere a valorilor AST (GOT) |  | Hepatită |  |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Erupţie cutanată tranzitorie Descuamare | Hiperpigmentare  Prurit  Eriterm polimorf  Alopecie  Urticarie |  | Eritem | Sindrom Stevens-Johnsonb  Necroliză epidermică toxicăb  Pemfigus  Dermatită buloasă  Epidermoliză buloasă dobândită  Edem eritematosf  Pseudocelulită  Dermatită  Eczemă  Prurit |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Clearance al creatininei scăzut  Creştere a creatinineie | Insuficiență renală  Scăderea ratei de filtrare glomerulară |  |  |  | Diabetul insipid nefrogen  Necroza tubulară renală |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Fatigabilitate | Febră  Durere  Edem  Dureri toracice  Inflamația mucoaselor |  |  |  |  |
| Investigații diagnostice |  | Creștere a gama-glutamiltransferazei |  |  |  |  |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate |  |  | Esofagită de iradiere  Pneumonită de iradiere | Fenomen ,,recall” |  |  |

a cu sau fără neutropenie

b letală, în unele cazuri

c conducând uneori la necrozarea extremităților

d cu insuficiență respiratorie

e observată doar în asocierea cu cisplatină

f în principal ale membrelor superioare

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Simptomele supradozajului raportate includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzitivă şi erupţie cutanată. Complicaţiile anticipate ale supradozajului includ supresia măduvei osoase manifestată prin neutropenie, trombocitopenie şi anemie. În plus, se pot întâlni infecţie cu sau fără febră, diaree şi/sau mucozită. În cazul în care se suspectează supradozaj, pacienţii trebuie monitorizaţi prin hemoleucogramă şi trebuie să li se administreze terapie de susţinere după cum este necesar. În managementul supradozajului cu pemetrexed trebuie luată în considerare utilizarea folinatului de calciu / acidului folinic.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE PROPERTIES**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenţi antineoplazici, analogi ai acidului folic, codul ATC: L01B A04

Pemetrexed este un medicament antineoplazic, anti-folat multi-ţintă, care acţionează prin perturbarea unor procese metabolice cruciale folat-dependente, esenţiale pentru replicarea celulară.

Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed se comportă ca un antifolat multi-ţintă prin inhibarea timidilat sintetazei (TS), dihidrofolat reductazei (DHFR) şi glicinamid ribonucleotid formiltransferazei (GARFT), care sunt enzimele cheie, folat-dependente, pentru biosinteza *de novo* a nucleotidelor timidinice şi purinice. Pemetrexed este transportat în celulă atât de purtătorul de folat redus cât şi de sistemele de transport membranare ale proteinelor care leagă folaţii. Odată ajuns în celulă, pemetrexed este rapid şi eficient transformat în forme poliglutamat de către enzima folil-poliglutamat-sintetază. Formele poliglutamat sunt reţinute în celule şi sunt inhibitori chiar mai potenţi ai TS şi GARFT. Poliglutamarea este un proces dependent de timp şi de concentraţie care are loc în celulele tumorale şi, într-o măsură mai mică, în ţesuturile normale. Metaboliţii poliglutamaţi au un timp crescut de înjumătăţire intracelulară, ceea ce are ca rezulat acţiunea prelungită a medicamentului în celulele maligne.

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pemetrexed la toate subgrupele de copii şi adolescenţi, în indicaţiile aprobate (vezi pct. 4.2)

Eficacitatea clinică

*Mezoteliom*

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu-orb, de faza 3, cu pemetrexed plus cisplatină versus cisplatină la pacienţi cu mezoteliom pleural malign fără chimioterapie anterioară, a arătat că pacienţii trataţi cu pemetrexed şi cisplatină au avut un avantaj în supravieţuirea mediană de 2,8 luni, semnificativ clinic, faţă de pacienţii cărora li s-a administrat doar cisplatină.

În timpul studiului, în tratamentul pacienţilor a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic şi vitamină B12 a pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a acestui studiu a fost efectuată la populaţia reprezentată de toţi pacienţii repartizaţi aleator într-unul din braţele de tratament cărora li s-a administrat medicamentul de studiu (randomizaţi şi trataţi). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienţii cărora li s-a administrat suplimentare cu acid folic şi vitamina B12 pe întregul parcurs al studiului (pacienţi cu suplimentare completă). Rezultatele acestor analize ale eficacităţii sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos.

**Tabelul 5. Eficacitatea pemetrexed plus cisplatină comparativ cu cisplatină în mezotelioamele pleurale maligne**

|  | **Pacienţi randomizaţi şi trataţi** | | **Pacienţi cu suplimentare completă** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametru de eficacitate** | **Pemetrexed / Cisplatină**  **(N = 226)** | **Cisplatină**  **(N = 222)** | **Pemetrexed / Cisplatină**  **(N = 168)** | **Cisplatină**  **(N = 163)** |
| Supravieţuirea generală mediană (luni) | 12,1 | 9,3 | 13.3 | 10.0 |
| (IÎ 95%) | (10,0‑14,4) | (7,8‑10,7) | (11,4‑14,9) | (8,4‑11,9) |
| Valoarea *p* Log Ranka \* | 0,020 | | 0,051 | |
| Timpul median până la progresia tumorii (luni) | 5,7 | 3,9 | 6,1 | 3,9 |
| (IÎ 95%) | (4,9‑6,5) | (2,8‑4,4) | (5,3‑7,0) | (2,8‑4,5) |
| Valoarea *p* Log Ranka \* | 0,001 | | 0,008 | |
| Timpul până la eşecul tratamentului (luni) | 4,5 | 2,7 | 4,7 | 2,7 |
| (IÎ 95%) | (3,9‑4,9) | (2,1‑2,9) | (4,3‑5,6) | (2,2‑3,1) |
| Valoarea *p* Log Rank a\* | 0,001 | | 0,001 | |
| Rata generală de răspunsb\*\* | 41,3% | 16,7% | 45,5% | 19,6% |
| (IÎ 95%) | (34,8‑48,1) | (12,0‑22,2) | (37,8‑53,4) | (13,8‑26,6) |
| Valoarea p, testul exact Fishera\* | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Prescurtare: IÎ = Interval de încredere.  a \*valoarea *p* se referă la comparaţia dintre braţele de tratament.  b \*\*În braţul cu pemetrexed/cisplatină, randomizaţi şi trataţi (N = 225) şi cu suplimentare completă (N = 167). | | | | |

Utilizarea scalei de Simptome pentru Cancerul Pulmonar a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere şi dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în braţul de tratament cu pemetrexed/cisplatină (212 pacienţi) versus braţul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienţi). Au fost observate, de asemenea, diferenţe semnificative statistic între testele funcţiei pulmonare. Separarea dintre braţele de tratament a fost realizată de ameliorarea funcţiei pulmonare în grupa pemetrexed/cisplatină şi de deteriorarea în timp a funcţiei pulmonare în braţul de control.

Există date limitate la pacienţi cu mezoteliom pleural malign trataţi cu pemetrexed în monoterapie. Pemetrexed în doză de 500 mg/m2 a fost studiată în monoterapie la 64 pacienţi fără chimioterapie anterioară cu mezoteliom pleural malign. Rata generală de răspuns a fost de 14,1%.

*NSCLC, linia a doua de tratament*

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de faza 3 al pemetrexed versus docetaxel la pacienţii cu NSCLC (cancer pulmonar fără celule mici)local avansat sau metastazat, după chimioterapie anterioară, a evidenţiat timpi de supravieţuire mediani de 8,3 luni la pacienţii trataţi cu pemetrexed (populaţia de tratat, n = 283) şi de 7,9 luni la pacienţii trataţi cu docetaxel (populaţia de tratat, n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra supravieţuirii generale a fost în favoarea pemetrexed faţă de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n=399, 9,3 faţă de 8,0 luni, RR ajustat = 0,78; IÎ 95% = 0,61- 1,00, p=0,047) şi a fost în favoarea docetaxel pentru carcinoamele cu histologie scuamoasă (n = 172, 6,2 faţă de 7,4 luni, RR ajustat = 1,56; IÎ 95% = 1,08-2,26, p = 0,018). Nu au fost observate diferenţe relevante din punct de vedere clinic ale profilului de siguranţă al pemetrexed în cadrul subgrupurilor histologice.

Date clinice limitate dintr-un studiu clinic controlat, randomizat, de fază 3, sugerează că datele de eficacitate (supravieţuire generală, supravieţuire fără progresie) pentru pemetrexed sunt similare între pacienţii trataţi anterior cu docetaxel (n=41) şi pacienţii care nu au fost trataţi anterior cu docetaxel (n=540)

**Tabelul 6.** **Eficacitatea pemetrexed comparativ cu docetaxel la populaţia de tratat cu NSCLC**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pemetrexed** | **Docetaxel** |
| **Timpul de supravieţuire (luni)**  • Mediana (luni)  • IÎ 95% al medianei  • RR  • IÎ 95% pentru RR for HR  • Valoarea p de non-inferioritate (RR) | (N = 283)  8,3  (7,0‑9,4) | (N = 288)  7,9  (6,3‑9,2) |
| 0,99  (0,82‑1,20)  0,226 | |
| **Supravieţuirea fără progresie (luni)**  • Mediana  • RR (IÎ 95%) | (N = 283)  2,9 | (N = 288)  2,9 |
| 0.97 (0.82‑1.16) | |
| **Timpul până la eşecul tratamentului (TET - luni)**  • Mediana  • RR (IÎ 95%) | (N = 283)  2,3 | (N = 288)  2,1 |
| 0,84 (0,71‑0,997) | |
| **Răspunsul** (nr. calificaţi pentru evaluarea răspunsului)  • Rata de răspuns (%) (IÎ 95%)  • Boală stabilă (%) | (N = 264)  9,1 (5,9‑13,2)  45,8 | (N = 274)  8,8 (5,7‑12,8)  46,4 |
| Prescurtări: IÎ = interval de încredere; RR = Risc relativ; ITT = intenţie de tratament; N = mărimea totală a populaţiei. | | |

*NSCLC, prima linie de tratament*

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 care a evaluat pemetrexed plus cisplatină faţă de gemcitabină plus cisplatină la pacienţi cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV), care nu au fost trataţi anterior cu chimioterapice, a demonstrat că pemetrexed plus cisplatină (populaţia în intenţie de tratament [ITT] n=862) a atins criteriul principal final de evaluare şi a avut o eficacitate similară gemcitabinei plus cisplatină (ITT n=863) asupra supravieţuirii generale (risc relativ ajustat 0,94; IÎ 95% 0,84-1,05). Toţi pacienţii incluşi în acest studiu au avut un status al performanţei ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacităţii primare s-a bazat pe populaţia ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilităţii criteriilor finale de evaluare a eficacităţii pentru populaţia care s-a calificat pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacităţii utilizând populaţia PQ sunt concordante cu analizele pentru populaţia ITT şi susţin non-inferioritatea asocierii AC faţă de GC.

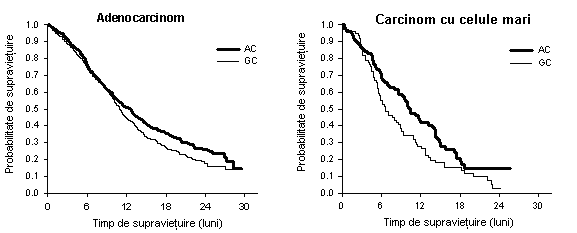
Supravieţuirea fără progresie (SFP) şi rata generală de răspuns au fost similare între braţele de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină faţă de 5,1 luni pentru gemcitabină plus cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; IÎ 95% 0,94-1,15) şi rata generală de răspuns a fost 30,6% (IÎ 95% 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină faţă de 28,2% (IÎ 95% 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parţial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienţi au fost selectaţi aleatoriu pentru evaluare).

Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supravieţuirii generale a demonstrat diferenţe semnificative statistic asupra supravieţuirii în funcţie de braţul de tratament, vezi tabelul de mai jos

**Tabelul 7.** **Eficacitatea pemetrexed + cisplatină comprativ cu** **gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – Populaţia ITT şi subgrupurile histologice**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populaţia ITT şi subgrupurile histologice** | **Supravieţuirea generală mediană în luni**  **(IÎ95%)** | | | | **Risc relativ ajustat (RR)**  **(IÎ 95%)** | **Superioritatea valorii *p*** |
| **Pemetrexed + Cisplatină** | | **Gemcitabină + Cisplatină** | |
| Populaţie ITT  (N = 1725) | 10,3  (9,8 – 11,2) | N = 862 | 10,3  (9,6 – 10,9) | N = 863 | 0,94a  (0,84 – 1,05) | 0,259 |
| Adenocarcinom  (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 |
| Celule mari  (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 |
| Altele  (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 |
| Celule scuamoase  (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 |
| Prescurtări: IÎ = interval de încredere; ITT = intenţie de tratament; N = număr total de pacienţi. | | | | | | |
| a Non-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 (*p* < 0,001). | | | | | | |

**Curba Kaplan-Meier a supravieţuirii generale în funcţie de tipul histologic**



Nu au fost observate diferenţe relevante din punct de vedere clinic al profilului de siguranţă al pemetrexed plus cisplatină în cadrul diferitelor subgrupuri histologice.

Pacienţii trataţi cu pemetrexed şi cisplatină au necesitat mai puţine transfuzii (16,4% faţă de 28,9%, p < 0,001), transfuzii de masă eritrocitară (16,1% faţă de 27,3%, p < 0,001) şi transfuzii de masă trombocitară (1,8% faţă de 4,5%, p = 0,002). De asemenea, pacienţii au necesitat mai puţine administrări de eritropoetină/darbepoetină (10,4% faţă de 18,1%, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% faţă de 6,1%, p = 0,004) şi preparate pe bază de fier (4,3% faţă 7,0%, p = 0,021).

*NSCLC, tratamentul de întreţinere*

*JMEN*

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de faza 3 (JMEN), a comparat eficacitatea şi siguranţa tratamentului de întreţinere cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susţinere (best supportive care, BSC) (n = 441) cu cea a placebo plus BSC (n = 222) la pacienţi cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat (stadiu IIIB) sau metastatic (stadiul IV) a căror afecţiune nu a progresat după 4 cicluri de tratament cu dublete de primă linie conţinând cisplatină sau carboplatină în asociere cu gemcitabină, paclitaxel sau docetaxel. Nu a fost inclus tratamentul de primă linie cu dublet conţinând pemetrexed. Toţi pacienţii incluşi în acest studiu au avut un status al performanţei ECOG de 0 sau 1. Pacienţii au primit tratamentul de întreţinere până când s-a reinstalat progresia bolii. Eficacitatea şi siguranţa au fost determinate după finalizarea tratamentului de primă linie (de inducţie), de la momentul randomizării. Pacienţilor li s-a administrat tratament de întreţinere cu pemetrexed pentru o perioadă mediană de 5 cicluri şi cu placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Unui număr total de 213 pacienţi (48,3%) li s-a administrat ≥ 6 cicluri de tratament şi la 103 pacienţi (23,4%) li s-a administrat ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

Studiul şi-a atins obiectivul primar şi a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed faţă de cel tratat cu placebo (n = 581, populaţie supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, IÎ 95%: 0,49-0,73, p < 0,00001). Evaluarea independentă a examinărilor computer-tomograf ale pacienţilor a confirmat datele obţinute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a OS (overall survival, supravieţuire generală) pentru populaţia generală (n = 663) a fost de 13,4 luni pentru braţul de studiu cu pemetrexed şi de 10,3 luni pentru braţul cu placebo, risc relativ = 0,79 (IÎ 95%: 0,65-0,95, p = 0,01192).

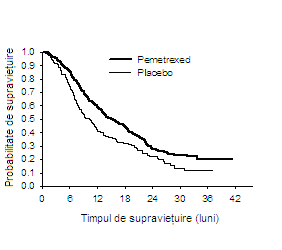
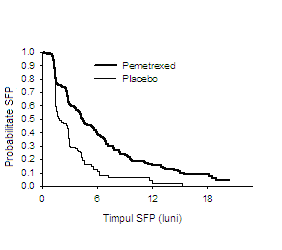
În concordanţă cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferenţă în eficacitate în funcţie de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienţii cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 430, populaţie evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru braţul cu pemetrexed şi de 1,8 luni pentru braţul cu placebo, risc relativ = 0,47, IÎ 95%: 0,37-0,60, p = 0,00001). Valoarea mediană a supravieţuirii generale (OS) la pacienţii cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 481) a fost de 15,5 luni pentru braţul cu pemetrexed şi de 10,3 luni pentru braţul cu placebo, risc relativ = 0,70, IÎ 95%: 0,56-0,88, p = 0,002). Valoarea mediană a supravieţuirii generale (OS), incluzând faza de inducţie, la pacienţii cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă a fost de 18,6 luni pentru braţul pe pemetrexed şi de 13,6 luni pentru placebo (risc relativ = 0,71, IÎ 95%: 0,56-0,88, p = 0,002).

Rezultatele pe SFP şi OS la pacienţii cu histologie celulară scuamoasă a sugerat că pemetrexed nu are nici un avantaj faţă de placebo.

Nu s-au observat diferenţe relevante clinic ale profilului de siguranţă al pemetrexed în cadul subtipurilor histologice.

**JMEN: Curba Kaplan-Meier a supravieţuirii fără progresie a bolii (SFP) şi a supravieţuirii generale pemetrexed faţă de placebo la pacienţi cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă**

Supravieţuire fără progresia bolii Supravieţuire generală



*PARAMOUNT*

Studiul multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea şi siguranţa tratamentului de întreţinere prin continuare cu pemetrexed plus cea mai bună asistenţă suportivă (n=359) cu placebo plus cea mai bună asistenţă suportivă (n=180) la pacienţi cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastatic (Stadiu IV) de alt tip histologic decât cel predominant cu celule scuamoase care nu a progresat după 4 cicluri de tratament de prima linie reprezentat de asocierea: pemetrexed cu cisplatină. Din 939 de pacienţi trataţi cu pemetrexed în asociere cu inducţie cu cisplatină, 539 de pacienţi au fost repartizaţi randomizat să li se administreze tratamentul de întreţinere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienţii repartizaţi randomizat 44,9 % au avut un răspuns complet /parţial şi 51,9 % au înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu pemetrexed şi cisplatină. Pacienţii repartizaţi randomizat la tratamentul de întreţinere a fost necesar să fi avut un status al performanţei ECOG de 0 sau 1.Timpul median de la iniţierea tratamentului cu pemetrexed în asociere cu inducţie cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreţinere a fost de 2,96 luni atât pe braţul pemetrexed cât şi pe braţul tratat cu placebo. Pacienţilor repartizaţi randomizat li s-a administrat tratament de întreţinere până la progresia bolii. Eficacitatea şi siguranţa au fost măsurate de la momentul repartizării randomizate, adică după finalizarea tratamentului de primă linie (inducţie).Pacienţii cărora li s-au administrat, în medie, 4 cicluri de tratament de întreţinere cu pemetrexed şi 4 cicluri cu placebo.Un total de 169 pacienţi (47,1 %) a finalizat ≥ 6 cicluri de întreţinere cu pemetrexed reprezentând cel puţin 10 cicluri totale de pemetrexed.

Studiul a îndeplinit obiectivul primar şi a arătat o îmbunătăţire semnificativă statistic a SFP pe braţul cu pemetrexed faţă de braţul cu placebo (n= 472, populaţie revizuită independent; respectiv mediana la 3,9 şi 2,6 luni) (rata de risc = 0,64, 95% IÎ = 0,51-0,81, p = 0,0002). Analiza independentă a tomografiilor pacienţilor a confirmat rezultatele evaluarii SFP făcută de investigatori. La pacienţii repartizaţi randomizat, SFP medie evaluată de investigator, măsurată de la începerea tratamentului de prima linie constând în inducţie cu pemetrexed plus cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru braţul cu pemetrexed TA şi 5,6 luni pentru braţul cu placebo (rata de risc = 0,59% 95% IÎ = 0,47-0,74).

Ulterior inducţiei prin asociere pemetrexed cu cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior faţă de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni versus 11,0 luni, rata de risc = 0,78 , 95% IÎ = 0,64-0,96, p = 0,0195). La momentul acestei analize preliminare a supravieţuirii, 28,7% dintre pacienţii din grupul tratat cu pemetrexed faţă de 21,7% în grupul la care s-a administrat placebo. Efectul relativ al tratamentului cu pemetrexed a fost coerent pe plan intern în subgrupuri (inclusive stadiul bolii, reacţia la inducţie, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie şi vârstă) şi similar cu cel observat în analizele neajustate SG şi SFP. Ratele de supravieţuire de 1 an şi 2 ani pentru pacienţii trataţi cu pemetrexed au fost de 58% respectiv 32 % comparativ cu 45% şi 21 % pentru pacienţii la care s-a administrat placebo. De la începutul terapiei de inducţie de primă linie cu pemetrexed şi cisplatină, mediana SG a pacienţilor a fost 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed şi 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc = 0,78 , 95% IÎ = 0,64-0,96). Procentul de pacienţi la care s-a administrat tratament ulterior studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed şi 71,7% pentru placebo.

**PARAMOUNT: Curba Kaplan-Meier a supravieţuirii fără progresie (SFP) şi a Supravieţuirii Generale (SG) la continuarea pemetrexed în menţinere faţă de placebo la pacienţi cu NSCLC altul decât cu histologie predominant scuamoasă (măsurată de la randomizare)**

**Supravieţuire fără progresie Supravieţuire Generală**

**0**

**3**

**6**

**9**

**12**

**15**

**18**

**21**

**24**

**27**

**30**

**33**

**36**

**0.0**

**0.1**

**0.2**

**0.3**

**0.4**

**0.5**

**0.6**

**0.7**

**0.8**

**0.9**

**1.0**

Pemetrexed

Placebo

Timpul de Supraviețuire Generală (luni)

Probabilitate Supraviețuire Generală

Timpul SFP (luni)

**Time (Months)**

0

3

6

9

12

15

Probabilitate SFP

0.0

0.1

0.2

0.3

0.4

0.5

0.6

0.7

0.8

0.9

1.0

Pemetrexed

Placebo

**\_ \_ \_**

PFS Probability

Profilurile de siguranţă în tratamentul de întreţinere cu pemetrexed din cele două studii JMEN şi PARAMOUNT au fost similare.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Proprietăţile farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea ca monoterapie au fost evaluate la 426 pacienţi cu neoplazii cu diferite tumori solide, în doze de la 0,2 la 838 mg/m2 perfuzate în decurs de 10 minute. Pemetrexed a avut un volum de distribuţie la starea de echilibru de 9 l/m2. Studiile *in vitro* arată că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 81%. Legarea nu a fost afectată considerabil în cazul insuficienţei renale de diferite grade. Pemetrexed suferă o metabolizare hepatică limitată. Pemetrexed se elimină în principal prin urină, 70 % - 90 % din doza administrată regăsindu-se fără modificări în urină în primele 24 ore după administrare. Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed este secretat activ pe calea OAT3 („organic anion transporter 3” - transportorul organic anionic 3). Clearance-ul sistemic total al pemetrexed este 91,8 ml/min iar timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este 3,5 ore la pacienţii cu funcţie renală normală (clearance al creatininei 90 ml/min).Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) şi concentraţia plasmatică maximă cresc proporţional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

Proprietăţile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influenţate de administrarea concomitentă de cisplatină. Suplimentarea orală cu acid folic şi intramusculară cu vitamina B12 nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Administrarea pemetrexed la femele gestante de şoarece a determinat viabilitate scăzută a fetușilor, greutate scăzută a fetușilor, osificare incompletă a unor structuri scheletale şi despicătură de palat dur.

Administrarea pemetrexed la şoareci masculi a determinat toxicitate asupra funcţiei de reproducere caracterizată prin rată redusă a fertilităţii şi atrofie testiculară. Într-un studiu de administrare timp de 9 luni în bolus intravenos efectuat la câini din rasa beagle, s-au observat modificări testiculare (degenerare/necroză a epiteliului seminifer). Aceasta sugerează că pemetrexed poate să afecteze fertilitatea masculină. Fertilitatea feminină nu a fost investigată.

Pemetrexed nu a demonstrat proprietăţi mutagene nici la testul in vitro al aberaţiilor cromozomiale în celulele ovariene de hamster chinezesc şi nici la testul Ames. Testul micronucleilor in vivo la şoarece a demonstrat că pemetrexed este clastogen .

Nu s-au efectuat studii care să evalueze potenţialul carcinogen al pemetrexed.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Manitol (E421)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

**6.2 Incompatibilităţi**

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenţii care conţin calciu, incluzând soluţia Ringer lactat şi soluţia Ringer. În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis

3 ani

Soluţia reconstituită şi soluţia perfuzabilă

Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite şi soluţiei perfuzabile de Pemetrexed Pfizer pulbere pentru soluţie perfuzabilă au fost demonstrate pentru 24 ore după reconstituirea în flaconul original, păstrat la temperatura de 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării şi condiţiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2 °C - 8 °C.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

* 1. **Natura şi conţinutul ambalajului**

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc conţinând pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Cutie cu 1 flacon.

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc conţinând pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Cutie cu 1 flacon.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc conţinând pemetrexed 1.000 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Cutie cu 1 flacon.

**6.6 Precauţii special pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

1. Utilizaţi o tehnică aseptică în cursul reconstituirii şi diluării în continuare a pemetrexed pentru administrare în perfuzie intravenoasă.

2. Calculaţi doza şi numărul de flacoane de Pemetrexed Pfizer care sunt necesare. Fiecare flacon conţine un exces de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantităţii înscrise pe etichetă.

3. Reconstituiţi flacoanele de 100 mg cu 4,2 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant. Reconstituiţi flacoanele de 500 mg cu 20 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant. Reconstituiţi flacoanele de 1000 mg cu 40 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant. Soluţia rezultată conţine pemetrexed 25 mg/ml.

Roţiţi uşor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluţia rezultată este limpede şi incoloră până la galbenă sau verde-gălbuie, fără ca acest fapt să afecteze negativ calitatea produsului. pH-ul soluţiei reconstituite este între 6,6 şi 7,8. **Este necesară diluarea în continuare.**

4. Volumul corespunzător de soluţie de pemetrexed reconstituită trebuie diluat în continuare până la 100 ml cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, şi administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.

5. Soluţiile perfuzabile de pemetrexed preparate conform instrucţiunilor de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare şi sacii de perfuzie din policlorură de vinil capitonaţi cu poliolefine.

6. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule şi modificări de culoare. A nu se administra dacă se observă particule.

7. Soluţiile de pemetrexed sunt numai de unică utilizare. Orice cantitate de produs medicamentos neutilizată sau deşeu trebuie eliminată în conformitate cu normele locale.

Precauţii pentru preparare şi administrare

Similar altor medicamente antineoplazice potenţial toxice, manipularea şi prepararea soluţiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenţie. Se recomandă utilizarea mănuşilor. Dacă o soluţie de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat şi abundent pielea cu săpun şi apă. Dacă soluţiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundent cu apă. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puţine cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanţe nevezicante.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002

EU/1/15/1057/003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 20 noiembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 10 august 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Un ml de concentrat conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 25 mg.

Un flacon de 4 ml concentrat conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 100 mg.

Un flacon de 20 ml concentrat conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 500 mg.

Un flacon de 40 ml concentrat conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 1000 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Un flacon de 20 ml concentrat conţine sodiu, aproximativ 54 mg.

Un flacon de 40 ml concentrat conţine sodiu, aproximativ 108 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluţie transparentă, incoloră spre galben deschis sau verde-gălbui practic lipsită de particule vizibile.

pH-ul este între 7,3 şi 8,3.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Mezoteliom pleural malign

Pemetrexed Pfizer în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienţilor cu mezoteliom pleural malign nerezectabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

Pemetrexed Pfizer în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

Pemetrexed Pfizer este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreţinere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienţi a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină (vezi pct. 5.1).

Pemetrexed Pfizer este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienţi cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

Pemetrexed Pfizer trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic calificat în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

*Pemetrexed Pfizer în asociere cu cisplatină*

Doza recomandată de Pemetrexed Pfizer este de 500 mg/m2 aria suprafaţei corporale (ASC) administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 de zile. Doza recomandată de cisplatină este de 75 mg/m2 ASC, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 de minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pacienţilor trebuie să li se administreze tratament antiemetic corespunzător şi hidratare adecvată înainte şi/sau după administrarea de cisplatină (vezi, de asemenea şi, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină, pentru recomandări specifice de dozaj).

*Pemetrexed Pfizer în monoterapie*

La pacienţii trataţi pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza de Pemetrexed Pfizer recomandată este de 500 mg/m2 ASC, administrată ca perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile.

*Premedicaţie*

Pentru a reduce incidenţa şi severitatea reacţiilor cutanate, trebuie administrat un glucocorticoid cu o zi înainte, în ziua administrării de premetrexed şi o zi după aceea. Glucocorticoidul trebuie să fie administrat în doză echivalentă cu 4 mg dexametazonă, administrat oral, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Pentru a scădea toxicitatea, pacienţilor trataţi cu pemetrexed trebuie să li se administreze şi suplimentare vitaminică (vezi pct. 4.4). Pacienţilor trebuie să li se administreze zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conţină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele şapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puţin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei şi timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienţilor trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamina B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed şi o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecţii de vitamină B12 se pot administra în aceeaşi zi cu pemetrexed.

*Monitorizare*

Pacienţii cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizaţi înaintea fiecărei doze prin hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) şi numărătoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm3, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm3.

Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

Bilirubina totală trebuie să fie ≤ 1,5 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (AST sau GOT) şi alanin amino-transferaza (ALT sau GPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, AST şi ALT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există metastază la nivel hepatic.

*Ajustări ale dozei*

Ajustările dozei la începutul unui nou ciclu trebuie să se bazeze pe valorile minime ale numărătorilor hematologice sau pe maximul toxicităţii non-hematologice din ciclul precedent al terapiei. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcţie de recuperare, dozele trebuie ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 şi 3, care se aplică pentru Pemetrexed Pfizer utilizată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabelul 1. Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Pfizer (în monoterapie sau în asociere) şi cisplatină – toxicitate hematologică** | |
| NAN minim < 500/mm3 şi trombocite minime ≥ 50000/mm3 | 75% din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Pfizer cât şi pentru cisplatină) |
| Numărul minim de trombocite < 50000/mm3 indiferent de NAN minim | 75% din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Pfizer cât şi pentru cisplatină) |
| Numărul minim de trombocite < 50000/mm3 însoţit de sângerarea, indiferent de NAN minim ANC | 50% din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Pfizer cât şi pentru cisplatină) |
| aAcest criteriu semnifică o sângerare de grad ≥ 2 conform definiţiei standard din Criteriile de Toxicitate Comună ale Institutului Naţional al Cancerului (Common Toxicity Criterie – CTC) (v2.0, NCI 1998. | |

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), Pemetrexed Pfizer trebuie întreruptă până la revenirea la o valoare mai mică sau egală cu valoarea de dinainte de terapie. Tratamentul trebuie reluat în conformitate cu recomandările din Tabelul 2.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabelul 2. Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Pfizer (în monoterapie sau în asociere) şi cisplatină – toxicitate non-hematologică** a, b | | |
|  | **Doza de Pemetrexed Pfizer (mg/m2)** | **Doza de cisplatină (mg/m2)** |
| Orice toxicitate de grad 3 sau 4, cu excepţia mucozitei | 75% din doza anterioară | 75% din doza anterioară |
| Orice diaree care necesită spitalizare (indiferent de grad) sau diaree de grad 3 sau 4 | 75% din doza anterioară | 75% din doza anterioară |
| Mucozită de grad 3 sau 4 | 50% din doza anterioară | 100% din doza anterioară |
| a Conform Criteriilor de Toxicitate Comună ale Institutului Naţional al Cancerului (CTC v2.0; NCI 1998)  b Excluzând neurotoxicitatea | | |

În cazul neurotoxicităţii, ajustarea recomandată a dozei de Pemetrexed Pfizer şi de cisplatină este prezentată în Tabelul 3. Pacienţii trebuie să întrerupă terapia dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabelul 3. Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Pfizer (în monoterapie sau în asociere) şi cisplatină – toxicitate non-hematologică** | | |
| **Gradul CTC** a | **Doza de Pemetrexed Pfizer (mg/m2)** | **Doza de cisplatină (mg/m2)** |
| 0‑1 | 100% din doza anterioară | 100% din doza anterioară |
| 2 | 100% din doza anterioară | 50% din doza anterioară |
| a Criteriile de toxicitate Comună ale Institutului Naţional al Cancerului (CTC v2.0; NCI 1998) | | |

Tratamentul cu Pemetrexed Pfizer trebuie întrerupt după 2 scăderi succesive ale dozelor, pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, sau imediat, dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici*

În studiile clinice, nu au existat date care să sugereze că pacienţii în vârstă de 65 ani sau mai mult prezintă risc crescut de reacții adverse în comparaţie cu pacienţii cu vârsta mai mică de 65 ani. Nu sunt necesare alte ajustări ale dozelor decât cele recomandate pentru toţi pacienţii.

*Copii şi adolescenţi*

Pemetrexed nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi în indicaţiile de mezoteliom pleural malign şi cancer bronhopulmonar fără celule mici.

*Pacienţi cu insuficienţă renală* (formula standard Cockcroft şi Gault sau rata filtrării glomerulare măsurate cu metoda clearance-ului plasmatic al Tc99m-DPTA): pemetrexed se elimină în principal nemodificat, prin excreţie renală. În studiile clinice, pacienţii cu clearance al creatininei ≥ 45 ml/min nu au necesitat alte ajustări ale dozei decât cele recomandate pentru toţi pacienţii. La pacienţii cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min, datele asupra utilizării pemetrexed sunt insuficiente; în consecinţă, în aceste cazuri utilizarea pemetrexed nu este recomandată (vezi pct. 4.4 ).

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică*

Nu au fost identificate relaţii între AST (GOT), ALT (GPT) sau bilirubina totală şi farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienţii cu insuficienţă hepatică, cum ar fi bilirubină > 1,5 ori limita superioară a valorii normale şi/sau transaminaze > 3,0 ori limita superioară a valorii normale (în cazul absenţei metastazelor hepatice) sau > 5,0 ori limita superioară a valorii normale (în cazul prezenţei metastazelor hepatice) nu au fost studiaţi în mod specific.

Mod de administrare

Pemetrexed Pfizer este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed Pfizer trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de peste 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Pentru precauţii necesare în vederea manipulării sau administrării Pemetrexed Pfizer și pentru instrucţiuni privind diluarea Pemetrexed Pfizer înainte de administrare, vezi pct. 6.6

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct. 4.6).

Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Pemetrexed poate să deprime funcţia măduvei osoase, cu manifestări ca: neutropenie, trombocitopenie şi anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei mielosupresia este forma de toxicitate care impune limitarea dozei. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru mielosupresie în cursul terapiei, iar pemetrexed nu trebuie administrat pacienţilor până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu a revenit la ≥ 1500 celule/mm3, iar numărul de trombocite nu a revenit la ≥ 100000 celule/mm3. Scăderile dozei pentru curele ulterioare se bazează pe cea mai mică valoare a NAN şi a numărului de trombocite şi pe toxicitatea non-hematologică maximă observate în ciclul precedent (vezi pct. 4.2).

Atunci când a fost administrată suplimentarea vitaminică reprezentată de acid folic şi vitamină B12 s-au raportat toxicitate mai scăzută şi reducerea toxicităţii hematologice şi non-hematologice de grad 3/4 cum ar fi neutropenia, neutropenia febrilă şi infecţia cu neutropenie de grad 3/4. În consecinţă, toţi pacienţii trataţi cu pemetrexed trebuie să fie instruiţi să-şi administreze acid folic şi vitamina B12, ca măsură profilactică de reducere a toxicităţii legate de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienţii care au fost tratați anterior cu un glucocorticoid, s-au raportat reacţii cutanate. Pretratamentul cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să scadă incidenţa şi severitatea reacţiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

A fost studiat un număr insuficient de pacienţi cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min. De aceea, nu este recomandată utilizarea pemetrexed la pacienţii cu clearance al creatininei < 45 ml/min (vezi pct. 4.2).

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatinine de la 45 la 79 ml/min) trebuie să evite să utilizeze medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum sunt ibuprofenul şi acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed şi cel puţin 2 zile după aceea (ezi pct. 4.5).

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată care sunt eligibili pentru terapie cu pemetrexed, administrarea AINS cu timp de înjumătăţire plasmatică lung trebuie întreruptă timp de cel puţin 5 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed şi cel puţin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

Evenimente renale grave, inclusiv insuficienţă renală acută, au fost raportate la pemetrexed atât în monoterapie, cât şi în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Mulţi dintre pacienţii la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc pentru dezvoltarea evenimentelor renale incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet zaharat preexistente. Diabetul insipid nefrogen și necroza tubulară renală au fost raportate, de asemenea, în timpul perioadei după punerea pe piață, în cazul utilizării de pemetrexed în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Majoritatea acestor evenimente s-au remis după oprirea utilizării pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea necrozei tubulare acute, disfuncției renale și semnelor și simptomelor sugestive pentru diabetul insipid nefrogen (de exemplu, hipernatremie).

Efectul pemetrexed asupra colecţiilor lichidiene, cum ar fi revărsatele pleurale sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienţi cu tumori solide şi colecţii lichidiene stabile, a arătat că nu este nicio diferenţă între concentraţiile plasmatice normalizate cu doza sau a valorilor clearance-ului pentru pemetrexed, în comparaţie cu pacienţii care nu prezintă colecţii lichidiene. Astfel, drenarea acestor colecţii lichidiene înainte de administrarea pemetrexed trebuie luată în considerare, dar poate să nu fie necesară.

Datorită toxicităţii gastro-intestinale a pemetrexed administrat în asociere cu cisplatină a fost observată

deshidratare severă. În consecinţă, pacienţilor trebuie să li se administreze tratament antiemetic

adecvat şi hidratare corespunzătoare înainte de şi/sau după administrarea tratamentului.

În cursul studiilor clinice cu pemetrexed, evenimentele cardio-vasculare grave, incluzând infarctul miocardic şi evenimentele cerebro-vasculare au fost raportate mai puţin frecvent şi s-au produs de obicei atunci când pemetrexed a fost administrat în asociere cu alt medicament citotoxic. Cei mai mulţi dintre pacienţii la care s-au observat aceste evenimente au avut factori de risc cardio-vascular preexistenţi (vezi pct. 4.8)

Imunodeprimarea este frecventă la pacienţii cu neoplazii. În consecinţă, nu se recomandă utilizarea concomitentă a vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.3 şi 4.5).

Pemetrexed poate avea efecte genetice dăunătoare. Bărbaţii maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiţi să nu procreeze în cursul tratamentului şi timp de până la 3 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abstinenţă. Datorită posibilităţii ca tratamentul cu pemetrexed să determine infertilitate ireversibilă, bărbaţii sunt sfătuiţi să solicite consiliere privind conservarea de spermă înainte de începerea tratamentului

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze contracepţie eficientă în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de 6 luni după terminarea acestuia (vezi pct. 4.6).

Au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere la pacienţii care au făcut radioterapie înaintea, în timpul sau după tratamentul cu pemetrexed. Trebuie acordată o atenţie specială acestor pacienţi şi este necesară precauţie în utilizarea altor medicamente radiosensibilizante.

La pacienţii care au efectuat radioterapie cu câteva săptămâni sau ani înainte de tratamentul cu pemetrexed, au fost raportate cazuri de reapariţie a leziunilor post-iradiere.

Excipienți

Un flacon de 4 ml concentrat conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

Un flacon de 20 ml concentrat conţine sodiu aproximativ 54 mg, echivalent cu 2,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Un flacon de 40 ml concentrat conţine aproximativ 108 mg de sodiu, echivalent cu 5,4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat pe cale renală, prin secreţie tubulară şi în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice de ansă, compuşi cu platină, ciclosporină) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Aceste asocieri trebuie utilizate cu prudenţă. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie atent monitorizat.

Administrarea concomitentă de pemetrexed cu inhibitori OAT3 („organic anion transporter 3”) – transportorul organic anionic 3) (de exemplu, probenecid, penicilină, inhibitori ai pompei de protoni (IPP)) poate determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Asocierea acestor medicamente cu pemetrexed trebuie făcută cu prudenţă.

La pacienţii cu funcţie renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofenul > 1600 mg/zi) şi acidul acetilsalicilic în doze mai mari (≥ 1,3 g zilnic) pot să scadă eliminarea pemetrexed şi, în consecinţă, să crească frecvenţa reacțiiloradverse ale pemetrexed. Prin urmare, la pacienţii cu funcţie renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), este necesară prudenţă atunci când se administrează doze mari de AINS sau acid acetilsalicilic în doze mai mari, în asociere cu pemetrexed.

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 la 79 ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS (de exemplu ibuprofen) sau acid acetilsalicilic în doze mai mari trebuie evitată timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed şi 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

În absenţa datelor cu privire la interacţiunea potenţială cu AINS cu timp de înjumătăţire plasmatică mai îndelungat, ca piroxicam şi rofecoxib, administrarea lor concomitentă cu pemetrexed, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, trebuie întreruptă timp de cel puţin 5 zile înainte, în ziua şi cel puţin 2 zile după administrarea pemetrexed (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară administrarea concomitentă de AINS, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru toxicitate, în special mielosupresie şi toxicitate gastrointestinală.

Pemetrexed suferă o metabolizare hepatică limitată. Rezultatele studiilor *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că nu se prevede determinarea de către pemetrexed a unei inhibiţii semnificative clinic a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 şi CYP1A2.

Interacţiuni commune ale tuturor citotoxicelor

Datorită riscului trombotic crescut la pacienţii cu neoplazii, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intra-individuală mare a statusului coagulării în cursul bolilor şi posibilitatea interacţiunilor dintre anticoagulantele orale şi chimioterapia antineoplazică necesită o intensificare a monitorizării INR (International Normalised Ratio), dacă se decide tratarea pacientului cu anticoagulante orale.

Utilizare concomitentă contraindicată: vaccinul împotriva febrei galbene - risc de boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Utilizare concomitentă nerecomandată: vaccinuri vii atenuate (cu excepţia celui împotriva febrei galbene, la care este contraindicată utilizarea concomitentă) - risc de boală sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la persoanele care au deja imunosupresie din cauza bolii lor de bază. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă este disponibil (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femeile de vârstă fertilă / Contracepţia la bărbaţi şi femei

Pemetrexed poate determina efecte genotoxice. Femeile de vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pemetrexed şi timp de până la 6 luni după acesta. Bărbaţii maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiţi să folosească metode contraceptive eficace şi să nu procreeze în cursul tratamentului şi timp de până la 3 luni după acesta.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, la fel ca alţi antimetaboliţi, pemetrexed determină malformaţii congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidenţiat toxicitate asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în cursul sarcinii cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar, după luarea atentă în considerare a necesităţilor mamei şi a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă pemetrexed se excretă în laptele uman, iar reacţiile adverse asupra sugarului nu pot fi excluse. În cursul terapiei cu pemetrexed alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Din cauza posibilităţii ca tratamentul cu pemetrexed să producă infertilitate ireversibilă, bărbaţii sunt sfatuiţi să solicite consiliere de specialitate pentru conservarea de spermă, înainte de începerea tratamentului.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.Totuşi, s-a raportat că pemetrexed poate să determine oboseală. În consecinţă, pacienţii trebuie avertizaţi să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje dacă apare această reacţie.

* 1. **Reacţii adverse**

Rezumat al profilului de siguranţă

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent în cursul tratamentului cu pemetrexed, administrat atât în monoterapie, cât şi în asociere, sunt supresia medulară, manifestată prin anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie; şi toxicitatea gastrointestinală, manifestată prin anorexie, greaţă, vărsături, diaree, constipaţie, faringită, mucozită şi stomatită. Alte reacţii adverse includ toxicitatea renală, creşterea valorilor transaminazelor, alopecia, fatigabilitatea, deshidratarea, erupţia cutanată, infecţia/sepsis-ul şi neuropatia. Rar, s-au înregistrat sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică.

Prezentarea tabelară a reacţiilor adverse

Tabelul numărul 4 prezintă reacțiile adverse indiferent de relația de cauzalitate asociată cu administrarea pemetrexed fie în monoterapie sau în asociere cu cisplatină în studiile pivot (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN și PARAMOUNT) și din raportările de după punerea pe piață.

Reacţiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme şi organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RAM se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100); rare (≥ 1/10000 și < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse de orice grad indiferent de relația de cauzalitate cu administrarea pemetrexed din studiile pivot: JMEI (Premetrexed comparativ cu Docetaxel), JMDB (Premetrexed și Cisplatină comparativ cu GEMZAR și Cisplatină), JMCH (Premetrexed plus Cisplatină comparativ cu Cisplatină), JMEN și PARAMOUNT (Pemetrexed plus terapie suportivă optimă comparativ cu Placebo plus terapie suportivă optimă) și din perioada de după punerea pe piață.**

| **Aparate, sisteme şi organe (MedDRA)** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** | **Foarte rare** | **Cu frecvență necunoscută** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecții și infestări | Infecțiea  Faringită | Sepsisb |  |  | Dermo-hipodermită |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Neutropenie  Leucopenie  Scăderea hemoglobi-nemiei | Neutropenie febrile  Scăderea numărului de trombocite | Pancitopenie | Anemie hemolitică autoimună |  |  |
| Tulburări ale sistemului imun |  | Reacţie alergică/hipersensibilitate |  | Șoc anafilactic |  |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  | Deshidratare |  |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului nervos |  | Tulburări ale gustului Neuropatie periferică motorie  Neuropatie periferică senzitivă  Amețeală | Accident vascular cerebral  Accident vascular ischemic tranzitor Hemoragii intracraniene |  |  |  |
| Tulburări oculare |  | Conjunctivită  Ochi uscați  Secreție lacrimală crescută  Keratoconjuctivită uscată  Edem periorbital  Afectare a suprafeţei oculare |  |  |  |  |
| Tulburări cardiace |  | Insuficiență cardiacă  Aritmie | Angină pectorală  Infarct miocardic  Boală coronariană  Aritmie supraventriculară |  |  |  |
| Tulburări vasculare |  |  | Ischemie perifericăc |  |  |  |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale |  |  | Embolie pulmonară Pneumonie interstițialăbd |  |  |  |
| Tulburări gastro-intestinale | Stomatită  Anorexie  Vărsături Diareea  Greață | Dispepsie  Constipație  Durere abdominală | Hemoragie rectală  Hemoragie gastrointestinală  Perforație intestinală  Esofagită  Colită e |  |  |  |
| Tulburări hepatobiliare |  | Creştere a valorilor ALT (GPT)  Creştere a valorilor AST (GOT) |  | Hepatită |  |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Erupţie cutanată tranzitorie Descuamare | Hiperpigmentare  Prurit  Eriterm polimorf  Alopecie  Urticarie |  | Eritem | Sindrom Stevens-Johnsonb  Necroliză epidermică toxicăb  Pemfigus  Dermatită buloasă  Epidermoliză buloasă dobândită  Edem eritematosf  Pseudocelulită  Dermatită  Eczemă  Prurit |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Clearance al creatininei scăzut  Creştere a creatinineie | Insuficiență renală  Scăderea ratei de filtrare glomerulară |  |  |  | Diabetul insipid nefrogen  Necroza tubulară renală |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Fatigabilitate | Febră  Durere  Edem  Dureri toracice  Inflamația mucoaselor |  |  |  |  |
| Investigații diagnostice |  | Creștere a gama-glutamiltransferazei |  |  |  |  |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate |  |  | Esofagită de iradiere  Pneumonită de iradiere | Fenomen ,,recall” |  |  |

a cu sau fără neutropenie

b letală, în unele cazuri

c conducând uneori la necrozarea extremităților

d cu insuficiență respiratorie

e observată doar în asocierea cu cisplatină

f în principal ale membrelor superioare

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Simptomele supradozajului raportate includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzitivă şi erupţie cutanată. Complicaţiile anticipate ale supradozajului includ supresia măduvei osoase manifestată prin neutropenie, trombocitopenie şi anemie. În plus, se pot întâlni infecţie cu sau fără febră, diaree şi/sau mucozită. În cazul în care se suspectează supradozaj, pacienţii trebuie monitorizaţi prin hemoleucogramă şi trebuie să li se administreze terapie de susţinere după cum este necesar. În managementul supradozajului cu pemetrexed trebuie luată în considerare utilizarea folinatului de calciu / acidului folinic.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenţi antineoplazici, analogi ai acidului folic, codul ATC: L01B A04

Pemetrexed este un medicament antineoplazic, anti-folat multi-ţintă, care acţionează prin perturbarea unor procese metabolice cruciale folat-dependente, esenţiale pentru replicarea celulară.

Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed se comportă ca un antifolat multi-ţintă prin inhibarea timidilat sintetazei (TS), dihidrofolat reductazei (DHFR) şi glicinamid ribonucleotid formiltransferazei (GARFT), care sunt enzimele cheie, folat-dependente, pentru biosinteza *de novo* a nucleotidelor timidinice şi purinice. Pemetrexed este transportat în celulă atât de purtătorul de folat redus cât şi de sistemele de transport membranare ale proteinelor care leagă folaţii. Odată ajuns în celulă, pemetrexed este rapid şi eficient transformat în forme poliglutamat de către enzima folil-poliglutamat-sintetază. Formele poliglutamat sunt reţinute în celule şi sunt inhibitori chiar mai potenţi ai TS şi GARFT. Poliglutamarea este un proces dependent de timp şi de concentraţie care are loc în celulele tumorale şi, într-o măsură mai mică, în ţesuturile normale. Metaboliţii poliglutamaţi au un timp crescut de înjumătăţire intracelulară, ceea ce are ca rezulat acţiunea prelungită a medicamentului în celulele maligne.

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pemetrexed la toate subgrupele de copii şi adolescenţi, în indicaţiile aprobate (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Eficacitatea clinică

*Mezoteliom*

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu-orb, de faza 3, cu pemetrexed plus cisplatină versus cisplatină la pacienţi cu mezoteliom pleural malign fără chimioterapie anterioară, a arătat că pacienţii trataţi cu pemetrexed şi cisplatină au avut un avantaj în supravieţuirea mediană de 2,8 luni, semnificativ clinic, faţă de pacienţii cărora li s-a administrat doar cisplatină.

În timpul studiului, în tratamentul pacienţilor a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic şi vitamină B12 a pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a acestui studiu a fost efectuată la populaţia reprezentată de toţi pacienţii repartizaţi aleator într-unul din braţele de tratament cărora li s-a administrat medicamentul de studiu (randomizaţi şi trataţi). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienţii cărora li s-a administrat suplimentare cu acid folic şi vitamina B12 pe întregul parcurs al studiului (pacienţi cu suplimentare completă). Rezultatele acestor analize ale eficacităţii sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos.

**Tabelul 5. Eficacitatea pemetrexed plus cisplatină comparativ cu cisplatină în mezotelioamele pleurale maligne**

|  | **Pacienţi randomizaţi şi trataţi** | | **Pacienţi cu suplimentare completă** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametru de eficacitate** | **Pemetrexed / Cisplatină**  **(N = 226)** | **Cisplatină**  **(N = 222)** | **Pemetrexed / Cisplatină**  **(N = 168)** | **Cisplatină**  **(N = 163)** |
| Supravieţuirea generală mediană (luni) | 12,1 | 9,3 | 13.3 | 10.0 |
| (IÎ 95%) | (10,0‑14,4) | (7,8‑10,7) | (11,4‑14,9) | (8,4‑11,9) |
| Valoarea *p* Log Ranka \* | 0,020 | | 0,051 | |
| Timpul median până la progresia tumorii (luni) | 5,7 | 3,9 | 6,1 | 3,9 |
| (IÎ 95%) | (4,9‑6,5) | (2,8‑4,4) | (5,3‑7,0) | (2,8‑4,5) |
| Valoarea *p* Log Ranka \* | 0,001 | | 0,008 | |
| Timpul până la eşecul tratamentului (luni) | 4,5 | 2,7 | 4,7 | 2,7 |
| (IÎ 95%) | (3,9‑4,9) | (2,1‑2,9) | (4,3‑5,6) | (2,2‑3,1) |
| Valoarea *p* Log Rank a\* | 0,001 | | 0,001 | |
| Rata generală de răspunsb\*\* | 41,3% | 16,7% | 45,5% | 19,6% |
| (IÎ 95%) | (34,8‑48,1) | (12,0‑22,2) | (37,8‑53,4) | (13,8‑26,6) |
| Valoarea p, testul exact Fishera\* | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Prescurtare: IÎ = Interval de încredere.  a\*valoarea *p* se referă la comparaţia dintre braţele de tratament.  b\*\*În braţul cu pemetrexed/cisplatină, randomizaţi şi trataţi (N = 225) şi cu suplimentare completă (N = 167). | | | | |

Utilizarea scalei de Simptome pentru Cancerul Pulmonar a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere şi dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în braţul de tratament cu pemetrexed/cisplatină (212 pacienţi) versus braţul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienţi). Au fost observate, de asemenea, diferenţe semnificative statistic între testele funcţiei pulmonare. Separarea dintre braţele de tratament a fost realizată de ameliorarea funcţiei pulmonare în grupa pemetrexed/cisplatină şi de deteriorarea în timp a funcţiei pulmonare în braţul de control.

Există date limitate la pacienţi cu mezoteliom pleural malign trataţi cu pemetrexed în monoterapie. Pemetrexed în doză de 500 mg/m2 a fost studiată în monoterapie la 64 pacienţi fără chimioterapie anterioară cu mezoteliom pleural malign. Rata generală de răspuns a fost de 14,1%.

*NSCLC, linia a doua de tratament*

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de faza 3 al pemetrexed versus docetaxel la pacienţii cu NSCLC (cancer pulmonar fără celule mici)local avansat sau metastazat, după chimioterapie anterioară, a evidenţiat timpi de supravieţuire mediani de 8,3 luni la pacienţii trataţi cu pemetrexed (populaţia de tratat, n = 283) şi de 7,9 luni la pacienţii trataţi cu docetaxel (populaţia de tratat, n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei NSCLC asupra supravieţuirii generale a fost în favoarea pemetrexed faţă de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n=399, 9,3 faţă de 8,0 luni, RR ajustat = 0,78; IÎ 95% = 0,61- 1,00, p = 0,047) şi a fost în favoarea docetaxel pentru carcinoamele cu histologie scuamoasă (n = 172, 6,2 faţă de 7,4 luni, RR ajustat = 1,56; IÎ 95% = 1,08-2,26, p = 0,018). Nu au fost observate diferenţe relevante din punct de vedere clinic ale profilului de siguranţă al pemetrexed în cadrul subgrupurilor histologice.

Date clinice limitate dintr-un studiu clinic controlat, randomizat, de fază 3, sugerează că datele de eficacitate (supravieţuire generală, supravieţuire fără progresie) pentru pemetrexed sunt similare între pacienţii trataţi anterior cu docetaxel (n=41) şi pacienţii care nu au fost trataţi anterior cu docetaxel (n=540)

**Tabelul 6.** **Eficacitatea pemetrexed comparativ cu docetaxel la populaţia de tratat cu NSCLC**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pemetrexed** | **Docetaxel** |
| **Timpul de supravieţuire (luni)**  • Mediana (luni)  • IÎ 95% al medianei  • RR  • IÎ 95% pentru RR for HR  • Valoarea p de non-inferioritate (RR) | (N = 283)  8,3  (7,0‑9,4) | (N = 288)  7,9  (6,3‑9,2) |
| 0,99  (0,82‑1,20)  0,226 | |
| **Supravieţuirea fără progresie (luni)**  • Mediana  • RR (IÎ 95%) | (N = 283)  2,9 | (N = 288)  2,9 |
| 0.97 (0.82‑1.16) | |
| **Timpul până la eşecul tratamentului (TET - luni)**  • Mediana  • RR (IÎ 95%) | (N = 283)  2,3 | (N = 288)  2,1 |
| 0,84 (0,71‑0,997) | |
| **Răspunsul** (nr. calificaţi pentru evaluarea răspunsului)  • Rata de răspuns (%) (IÎ 95%)  • Boală stabilă (%) | (N = 264)  9,1 (5,9‑13,2)  45,8 | (N = 274)  8,8 (5,7‑12,8)  46,4 |
| Prescurtări: IÎ = interval de încredere; RR = Risc relativ; ITT = intenţie de tratament; N = mărimea totală a populaţiei. | | |

*NSCLC, prima linie de tratament*

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 care a evaluat pemetrexed plus cisplatină faţă de gemcitabină plus cisplatină la pacienţi cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV), care nu au fost trataţi anterior cu chimioterapice, a demonstrat că pemetrexed plus cisplatină (populaţia în intenţie de tratament [ITT] n=862) a atins criteriul principal final de evaluare şi a avut o eficacitate similară gemcitabinei plus cisplatină (ITT n=863) asupra supravieţuirii generale (risc relativ ajustat 0,94; IÎ 95% 0,84-1,05). Toţi pacienţii incluşi în acest studiu au avut un status al performanţei ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacităţii primare s-a bazat pe populaţia ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilităţii criteriilor finale de evaluare a eficacităţii pentru populaţia care s-a calificat pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacităţii utilizând populaţia PQ sunt concordante cu analizele pentru populaţia ITT şi susţin non-inferioritatea asocierii AC faţă de GC.

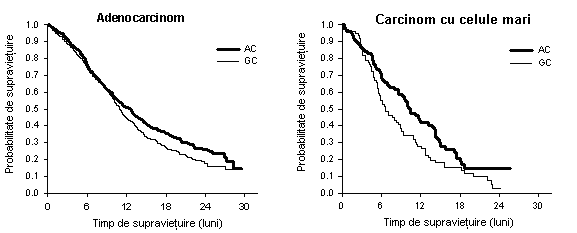
Supravieţuirea fără progresie (SFP) şi rata generală de răspuns au fost similare între braţele de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină faţă de 5,1 luni pentru gemcitabină plus cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; IÎ 95% 0,94-1,15) şi rata generală de răspuns a fost 30,6% (IÎ 95% 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină faţă de 28,2% (IÎ 95% 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parţial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienţi au fost selectaţi aleatoriu pentru evaluare).

Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supravieţuirii generale a demonstrat diferenţe semnificative statistic asupra supravieţuirii în funcţie de braţul de tratament, vezi tabelul de mai jos

**Tabelul 7.** **Eficacitatea pemetrexed + cisplatină comprativ cu** **gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – Populaţia ITT şi subgrupurile histologice**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populaţia ITT şi subgrupurile histologice** | **Supravieţuirea generală mediană în luni**  **(IÎ95%)** | | | | **Risc relativ ajustat (RR)**  **(IÎ 95%)** | **Superioritatea valorii *p*** |
| **Pemetrexed + Cisplatină** | | **Gemcitabină + Cisplatină** | |
| Populaţie ITT  (N = 1725) | 10,3  (9,8 – 11,2) | N = 862 | 10,3  (9,6 – 10,9) | N = 863 | 0,94a  (0,84 – 1,05) | 0,259 |
| Adenocarcinom  (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 |
| Celule mari  (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 |
| Altele  (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 |
| Celule scuamoase  (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 |
| Prescurtări: IÎ = interval de încredere; ITT = intenţie de tratament; N = număr total de pacienţi. | | | | | | |
| a Non-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 (*p* < 0,001). | | | | | | |

**Curba Kaplan-Meier a supravieţuirii generale în funcţie de tipul histologic**



Nu au fost observate diferenţe relevante din punct de vedere clinic al profilului de siguranţă al pemetrexed plus cisplatină în cadrul diferitelor subgrupuri histologice.

Pacienţii trataţi cu pemetrexed şi cisplatină au necesitat mai puţine transfuzii (16,4% faţă de 28,9%, p < 0,001), transfuzii de masă eritrocitară (16,1% faţă de 27,3%, p < 0,001) şi transfuzii de masă trombocitară (1,8% faţă de 4,5%, p = 0,002). De asemenea, pacienţii au necesitat mai puţine administrări de eritropoetină/darbepoetină (10,4% faţă de 18,1%, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% faţă de 6,1%, p = 0,004) şi preparate pe bază de fier (4,3% faţă 7,0%, p = 0,021).

*NSCLC, tratamentul de întreţinere*

*JMEN*

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de faza 3 (JMEN), a comparat eficacitatea şi siguranţa tratamentului de întreţinere cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susţinere (best supportive care, BSC) (n = 441) cu cea a placebo plus BSC (n = 222) la pacienţi cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat (stadiu IIIB) sau metastatic (stadiul IV) a căror afecţiune nu a progresat după 4 cicluri de tratament cu dublete de primă linie conţinând cisplatină sau carboplatină în asociere cu gemcitabină, paclitaxel sau docetaxel. Nu a fost inclus tratamentul de primă linie cu dublet conţinând pemetrexed. Toţi pacienţii incluşi în acest studiu au avut un status al performanţei ECOG de 0 sau 1. Pacienţii au primit tratamentul de întreţinere până când s-a reinstalat progresia bolii. Eficacitatea şi siguranţa au fost determinate după finalizarea tratamentului de primă linie (de inducţie), de la momentul randomizării. Pacienţilor li s-a administrat tratament de întreţinere cu pemetrexed pentru o perioadă mediană de 5 cicluri şi cu placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Unui număr total de 213 pacienţi (48,3%) li s-a administrat ≥ 6 cicluri de tratament şi la 103 pacienţi (23,4%) li s-a administrat ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

Studiul şi-a atins obiectivul primar şi a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed faţă de cel tratat cu placebo (n = 581, populaţie supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, IÎ 95%: 0,49-0,73, p < 0,00001). Evaluarea independentă a examinărilor computer-tomograf ale pacienţilor a confirmat datele obţinute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a OS (overall survival, supravieţuire generală) pentru populaţia generală (n = 663) a fost de 13,4 luni pentru braţul de studiu cu pemetrexed şi de 10,3 luni pentru braţul cu placebo, risc relativ = 0,79 (IÎ 95%: 0,65-0,95, p = 0,01192).

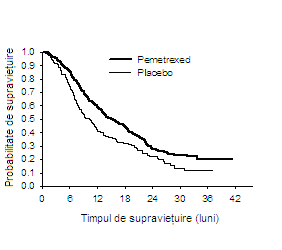
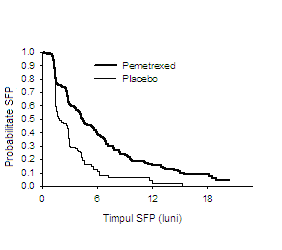
În concordanţă cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferenţă în eficacitate în funcţie de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienţii cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 430, populaţie evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru braţul cu pemetrexed şi de 1,8 luni pentru braţul cu placebo, risc relativ = 0,47, IÎ 95%: 0,37-0,60, p = 0,00001). Valoarea mediană a supravieţuirii generale (OS) la pacienţii cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 481) a fost de 15,5 luni pentru braţul cu pemetrexed şi de 10,3 luni pentru braţul cu placebo, risc relativ = 0,70, IÎ 95%: 0,56-0,88, p = 0,002). Valoarea mediană a supravieţuirii generale (OS), incluzând faza de inducţie, la pacienţii cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă a fost de 18,6 luni pentru braţul pe pemetrexed şi de 13,6 luni pentru placebo (risc relativ = 0,71, IÎ 95%: 0,56-0,88, p = 0,002).

Rezultatele pe SFP şi OS la pacienţii cu histologie celulară scuamoasă a sugerat că pemetrexed nu are nici un avantaj faţă de placebo.

Nu s-au observat diferenţe relevante clinic ale profilului de siguranţă al pemetrexed în cadul subtipurilor histologice.

**JMEN: Curba Kaplan-Meier a supravieţuirii fără progresie a bolii (SFP) şi a supravieţuirii generale pemetrexed faţă de placebo la pacienţi cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă**

Supravieţuire fără progresia bolii Supravieţuire generală



*PARAMOUNT*

Studiul multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea şi siguranţa tratamentului de întreţinere prin continuare cu pemetrexed plus cea mai bună asistenţă suportivă (n=359) cu placebo plus cea mai bună asistenţă suportivă (n=180) la pacienţi cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastatic (Stadiu IV) de alt tip histologic decât cel predominant cu celule scuamoase care nu a progresat după 4 cicluri de tratament de prima linie reprezentat de asocierea: pemetrexed cu cisplatină. Din 939 de pacienţi trataţi cu pemetrexed în asociere cu inducţie cu cisplatină, 539 de pacienţi au fost repartizaţi randomizat să li se administreze tratamentul de întreţinere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienţii repartizaţi randomizat 44,9 % au avut un răspuns complet /parţial şi 51,9 % au înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu pemetrexed şi cisplatină. Pacienţii repartizaţi randomizat la tratamentul de întreţinere a fost necesar să fi avut un status al performanţei ECOG de 0 sau 1.Timpul median de la iniţierea tratamentului cu pemetrexed în asociere cu inducţie cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreţinere a fost de 2,96 luni atât pe braţul pemetrexed cât şi pe braţul tratat cu placebo. Pacienţilor repartizaţi randomizat li s-a administrat tratament de întreţinere până la progresia bolii. Eficacitatea şi siguranţa au fost măsurate de la momentul repartizării randomizate, adică după finalizarea tratamentului de primă linie (inducţie).Pacienţii cărora li s-au administrat, în medie, 4 cicluri de tratament de întreţinere cu pemetrexed şi 4 cicluri cu placebo.Un total de 169 pacienţi (47,1 %) a finalizat ≥ 6 cicluri de întreţinere cu pemetrexed reprezentând cel puţin 10 cicluri totale de pemetrexed.

Studiul a îndeplinit obiectivul primar şi a arătat o îmbunătăţire semnificativă statistic a SFP pe braţul cu pemetrexed faţă de braţul cu placebo (n= 472, populaţie revizuită independent; respectiv mediana la 3,9 şi 2,6 luni) (rata de risc = 0,64, 95% IÎ = 0,51-0,81, p = 0,0002). Analiza independentă a tomografiilor pacienţilor a confirmat rezultatele evaluarii SFP făcută de investigatori. La pacienţii repartizaţi randomizat, SFP medie evaluată de investigator, măsurată de la începerea tratamentului de prima linie constând în inducţie cu pemetrexed plus cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru braţul cu pemetrexed TA şi 5,6 luni pentru braţul cu placebo (rata de risc = 0,59% 95% IÎ = 0,47-0,74).

Ulterior inducţiei prin asociere pemetrexed cu cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior faţă de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni versus 11,0 luni, rata de risc = 0,78 , 95% IÎ = 0,64-0,96, p = 0,0195). La momentul acestei analize preliminare a supravieţuirii, 28,7% dintre pacienţii din grupul tratat cu pemetrexed faţă de 21,7% în grupul la care s-a administrat placebo. Efectul relativ al tratamentului cu pemetrexed a fost coerent pe plan intern în subgrupuri (inclusive stadiul bolii, reacţia la inducţie, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie şi vârstă) şi similar cu cel observat în analizele neajustate SG şi SFP. Ratele de supravieţuire de 1 an şi 2 ani pentru pacienţii trataţi cu pemetrexed au fost de 58% respectiv 32 % comparativ cu 45% şi 21 % pentru pacienţii la care s-a administrat placebo. De la începutul terapiei de inducţie de primă linie cu pemetrexed şi cisplatină, mediana SG a pacienţilor a fost 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed şi 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc = 0,78 , 95%  IÎ = 0,64-0,96). Procentul de pacienţi la care s-a administrat tratament ulterior studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed şi 71,7% pentru placebo.

**PARAMOUNT: Curba Kaplan-Meier a supravieţuirii fără progresie (SFP) şi a Supravieţuirii Generale (SG) la continuarea pemetrexed în menţinere faţă de placebo la pacienţi cu NSCLC altul decât cu histologie predominant scuamoasă (măsurată de la randomizare)**

**Supravieţuire fără progresie Supravieţuire Generală**

**0**

**3**

**6**

**9**

**12**

**15**

**18**

**21**

**24**

**27**

**30**

**33**

**36**

**0.0**

**0.1**

**0.2**

**0.3**

**0.4**

**0.5**

**0.6**

**0.7**

**0.8**

**0.9**

**1.0**

Pemetrexed

Placebo

Timpul de Supraviețuire Generală (luni)

Probabilitate Supraviețuire Generală

Timpul SFP (luni)

**Time (Months)**

0

3

6

9

12

15

Probabilitate SFP

0.0

0.1

0.2

0.3

0.4

0.5

0.6

0.7

0.8

0.9

1.0

Pemetrexed

Placebo

**\_ \_ \_**

PFS Probability

Profilurile de siguranţă în tratamentul de întreţinere cu pemetrexed din cele două studii JMEN şi PARAMOUNT au fost similare.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Proprietăţile farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea ca monoterapie au fost evaluate la 426 pacienţi cu neoplazii cu diferite tumori solide, în doze de la 0,2 la 838 mg/m2 perfuzate în decurs de 10 minute. Pemetrexed a avut un volum de distribuţie la starea de echilibru de 9 l/m2. Studiile *in vitro* arată că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 81%. Legarea nu a fost afectată considerabil în cazul insuficienţei renale de diferite grade. Pemetrexed suferă o metabolizare hepatică limitată. Pemetrexed se elimină în principal prin urină, 70 % - 90 % din doza administrată regăsindu-se fără modificări în urină în primele 24 ore după administrare. Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed este secretat activ pe calea OAT3 („organic anion transporter 3” - transportorul organic anionic 3).

Clearance-ul sistemic total al pemetrexed este 91,8 ml/min iar timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este 3,5 ore la pacienţii cu funcţie renală normală (clearance al creatininei 90 ml/min).Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) şi concentraţia plasmatică maximă cresc proporţional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

Proprietăţile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influenţate de administrarea concomitentă de cisplatină. Suplimentarea orală cu acid folic şi intramusculară cu vitamina B12 nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Administrarea pemetrexed la femele gestante de şoarece a determinat viabilitate scăzută a fetușilor, greutate scăzută a fetușilor, osificare incompletă a unor structuri scheletale şi despicătură de palat dur.

Administrarea pemetrexed la şoareci masculi a determinat toxicitate asupra funcţiei de reproducere caracterizată prin rată redusă a fertilităţii şi atrofie testiculară. Într-un studiu de administrare timp de 9 luni în bolus intravenos efectuat la câini din rasa beagle, s-au observat modificări testiculare (degenerare/necroză a epiteliului seminifer). Aceasta sugerează că pemetrexed poate să afecteze fertilitatea masculină. Fertilitatea feminină nu a fost investigată.

Pemetrexed nu a demonstrat proprietăţi mutagene nici la testul in vitro al aberaţiilor cromozomiale în celulele ovariene de hamster chinezesc şi nici la testul Ames. Testul micronucleilor in vivo la şoarece a demonstrat că pemetrexed este clastogen .

Nu s-au efectuat studii care să evalueze potenţialul carcinogen al pemetrexed.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Monotioglicerol

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenţii care conţin calciu, incluzând soluţia Ringer lactat şi soluţia Ringer. În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis

2 ani

Soluţia diluată

Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei perfuzabile de pemetrexed în timpul utilizării au fost demonstrate pentru 24 ore la 2 °C - 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării şi condiţiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2 °C - 8 °C.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

* 1. **Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon transparent din sticlă de tip I acoperit pe interior cu dioxid de silicon, cu dop din cauciuc bromobutilic și un capac din aluminiu cu un dop din plastic de tip „flip-off”. Flacoanele pot fi împachetate în carcase de protecție ONCO-TAIN.

Un flacon conține fie 4 ml, 20 ml sau 40 ml concentrat.

Dimensiuni de ambalaj

1 x 4 ml flacon (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml flacon (500 mg/4 ml)

1 x 40 ml flacon (1000 mg/4 ml)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii special pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

1. Utilizaţi o tehnică aseptică în cursul diluării pemetrexed pentru administrare în perfuzie intravenoasă.

2. Calculaţi doza şi numărul de flacoane de Pemetrexed Pfizer care sunt necesare. Fiecare flacon conţine un exces de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantităţii înscrise pe etichetă.

3. Volumul corespunzător de pemetrexed concentrat trebuie diluat până la 100 ml cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, şi administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.

4. Soluţiile perfuzabile de pemetrexed preparate conform instrucţiunilor de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare şisacii de perfuzie din policlorură de vinil capitonaţi cu poliolefine.

5. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule şi modificări de culoare. A nu se administra dacă se observă particule.

6. Soluţiile de pemetrexed sunt numai de unică utilizare. Orice cantitate de produs medicamentos neutilizată sau deşeu trebuie aruncată în conformitate cu normele locale.

Precauţii pentru preparare şi administrare

Similar altor medicamente antineoplazice potenţial toxice, manipularea şi prepararea soluţiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenţie. Se recomandă utilizarea mănuşilor. Dacă o soluţie de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat şi abundent pielea cu săpun şi apă. Dacă soluţiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundent cu apă. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puţine cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanţe nevezicante.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/1057/004

EU/1/15/1057/005

EU/1/15/1057/006

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 20 noiembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 10 august 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

# B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele de depunere pentru acest medicament a RPAS se regăsesc în lista de date de referinţă de la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 107c aliniatul (7) din Directiva 2001/83/EC şi publicată pe portalul web European privind medicamentele.

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (RMP)**

Deținătorul Autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR‑ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SEUNDAR**

**Cutie 100 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

pemetrexed

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare flacon conţine pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire, fiecare flacon conţine 25 mg/ml pemetrexed.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: manitol, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu (vezi prospectul pentru mai multe informaţii).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon

ONCO-TAIN

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.

A se reconstitui şi dilua înainte de utilizare.

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP.

A se citi prospectul pentru informaţii referitoare la perioada de valabilitate a produsului reconstituit

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Cantităţile rămase neutilizate se îndepărtează în mod corespunzător.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/1057/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Etichetă flacon 100 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

pemetrexed

Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se reconstitui şi dilua înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SEUNDAR**

**Cutie 500 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

pemetrexed

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare flacon conţine pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire, fiecare flacon conţine 25 mg/ml pemetrexed.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: manitol, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu (vezi prospectul pentru mai multe informaţii).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon

ONCO-TAIN

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.

A se reconstitui şi dilua înainte de utilizare.

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP.

A se citi prospectul pentru informaţii referitoare la perioada de valabilitate a produsului reconstituit

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Cantităţile rămase neutilizate se îndepărtează în mod corespunzător.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/1057/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Etichetă flacon 500 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

pemetrexed

Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se reconstitui şi dilua înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

500 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SEUNDAR**

**Cutie 1000 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

pemetrexed

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare flacon conţine pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire, fiecare flacon conţine 25 mg/ml pemetrexed.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: manitol, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu (vezi prospectul pentru mai multe informaţii)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon

ONCO-TAIN

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.

A se reconstitui şi dilua înainte de utilizare.

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP.

A se citi prospectul pentru informaţii referitoare la perioada de valabilitate a produsului reconstituit

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Cantităţile rămase neutilizate se îndepărtează în mod corespunzător.

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/1057/003

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Etichetă flacon 1000 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

pemetrexed

Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se reconstitui şi dilua înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1000 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

pemetrexed

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Un ml conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 25 mg.

Un flacon de 4 ml conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 100 mg.

Un flacon de 20 ml conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 500 mg.

Un flacon de 40 ml conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 1000 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: monotioglicerol, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi prospectul pentru mai multe informaţii).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1000 mg/40 ml

1 flacon

ONCO-TAIN

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă. A se dilua înainte de utilizare.

Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/1057/004 flacon 100 mg/4 ml

EU/1/15/1057/005 flacon 500 mg/20 ml

EU/1/15/1057/006 flacon 1000 mg/40 ml

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentrat steril

pemetrexed

iv

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se dilua înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

1000 mg/40 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

# B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Pemetrexed Pfizer 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

**Pemetrexed Pfizer 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

**Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

pemetrexed

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Pemetrexed Pfizer şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pemetrexed Pfizer

3. Cum să utilizaţi Pemetrexed Pfizer

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Pemetrexed Pfizer

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Pemetrexed Pfizer şi pentru ce se utilizează**

Pemetrexed Pfizer este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

Pemetrexed Pfizer este administrat în asociere cu cisplatină, alt medicament anticanceros, ca tratament pentru mezoteliomul pleural malign, o formă de cancer care afectează învelişul plămânului, la pacienţii la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Pemetrexed Pfizer este utilizat ca tratament de primă intenţie în asociere cu cisplatină, la pacienţii cu cancer pulmonar în stadiu avansat.

Pemetrexed Pfizer poate fi prescris dacă aveţi cancer pulmonar într-un stadiu avansat, dacă boala dumneavoastră a răspuns la tratament sau aceasta rămâne în mare parte neschimbată după chimioterapia iniţială.

Pemetrexed Pfizer este, de asemenea, utilizat ca tratament pentru pacienţii cu cancer pulmonar în stadiu avansat a căror boală a progresat, după ce s-a utilizat iniţial alt tip de chimioterapie.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte de a vi se administra Pemetrexed Pfizer**

**Nu utilizaţi Pemetrexed Pfizer**

- dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la pemetrexed sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă alăptaţi; trebuie să întrerupeţi alăptarea pe durata tratamentului cu Pemetrexed Pfizer.

- dacă vi s-a administrat recent sau vi se va administra în curând un vaccin împotriva febrei galbene.

**Atenţionări şi precauţii**

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a vi se administra Pemetrexed Pfizer.

Dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme cu rinichii, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul spitalului, pentru că s-ar putea să nu se poată să vi se administreze Pemetrexed Pfizer.

Înaintea fiecărei perfuzii vi se vor recolta probe de sânge pentru a se evalua dacă funcţia rinichilor şi ficatului este satisfăcătoare şi pentru a verifica dacă aveţi suficiente celule sanguine pentru a vi se administra Pemetrexed Pfizer. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau amânarea tratamentului în funcţie de starea dumneavoastră generală şi în cazul în care numărul de celule din sânge este prea scăzut. Dacă vi se administrează şi cisplatină, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteţi hidratat(ă) corespunzător şi dacă primiţi tratament corespunzător înainte şi după cisplatină, pentru prevenirea vărsăturilor.

Dacă aţi făcut sau faceţi radioterapie, vă rugăm să-i spuneţi medicului dumneavoastră, deoarece cu Pemetrexed Pfizer poate apare o reacţie post-iradiere timpurie sau întârziată.

Dacă aţi fost vaccinat(ă) recent, vă rugăm să-i spuneţi medicului dumneavoastră, deoarece asocierea vaccinului cu Pemetrexed Pfizer poate avea efecte dăunătoare.

Dacă aveţi o boală de inimă sau aveţi antecedente de boală de inimă, vă rugăm spuneţi medicului dumneavoastră.

Dacă aveţi o acumulare de lichid în jurul plămânilor, medicul dumneavoastră poate să decidă îndepărtarea acestuia înainte de a vă administra Pemetrexed Pfizer.

**Copii şi adolescenţi**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece nu există experiență cu utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

**Pemetrexed Pfizer împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi orice medicament pentru dureri sau inflamaţii (umflături), cum ar fi medicamentele denumite „antiinflamatoare nesteroidiene” (AINS), inclusiv medicamentele eliberate fără prescripţie medicală (cum ar fi ibuprofenul). Există mai multe tipuri de AINS cu durate de acţiune diferite. În funcţie de data planificată a perfuziei dumneavoastră cu pemetrexed şi/sau în funcţie de starea funcţiei dumneavoastră renale, este necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande medicamentele pe care puteţi să le luaţi şi când puteţi să le luaţi. Dacă nu sunteţi sigur(ă), întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă vreunul din medicamentele dumneavoastră este un AINS.

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luați medicamente numite inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol și rabeprazol) utilizate pentru tratamentul arsurilor la stomac și regurgitării acide.

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

**Sarcina**

Dacă sunteţi gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, spuneţi medicului dumneavoastră. În cursul sarcinii, utilizarea pemetrexed trebuie evitată. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscul potenţial al administrării pemetrexed în cursul sarcinii. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în cursul tratamentului cu Pemetrexed Pfizer și în următoarele 6 luni după administrarea ultimei doze.

**Alăptarea**

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi. Alăptarea trebuie întreruptă în cursul tratamentului cu pemetrexed.

**Fertilitatea**

Bărbaţii sunt sfătuiţi ca pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu pemetrexed să nu procreeze şi de aceea trebuie utilizate metode contraceptive eficacepe parcursul tratamentului șiîn următoarele 3 luni după încheierea tratamentului.; Cereţi sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă doriți să procreați pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului. Pemetrexed Pfizer vă poate afecta abilitatea de procreare. Solicitaţi consiliere medicului dumneavoastră cu privire la modalităţile de conservare a spermei înainte de începerea tratamentului.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Pemetrexed Pfizer poate produce senzaţie de oboseală. Fiţi atent(ă) atunci când conduceţi un vehicul sau când folosiţi utilaje.

**Pemetrexed Pfizer conţine sodiu**

*Pemetrexed Pfizer 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

*Pemetrexed Pfizer 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Acest medicament conține 54 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) per flacon. Această cantitate este echivalentă cu 2,7 % din maximul recomandat.

*Pemetrexed Pfizer 1.000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

Acest medicament conține 108 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) per flacon. Această cantitate este echivalentă cu 25,4 % din maximul recomandat.

**3. Cum să utilizaţi Pemetrexed Pfizer**

Doza de Pemetrexed Pfizer este de 500 miligrame pentru fiecare metru pătrat de suprafaţă a corpului dumneavoastră. Înălţimea şi greutatea vă vor fi măsurate pentru a obţine aria suprafeţei corpului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va folosi această arie a suprafeţei corpului pentru a calcula doza potrivită pentru dumneavoastră. Această doză poate să fie modificată sau tratamentul poate să fie amânat, în funcţie de numărul de celule din sânge şi în funcţie de starea dumneavoastră generală. Înainte de administrare, perfuzia a fost pregătită de un farmacist din spital, o asistentă sau un medic prin amestecarea pulberii de Pemetrexed Pfizer cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Pemetrexed Pfizer se administrează întotdeauna în perfuzie intravenoasă. Perfuzia va dura aproximativ 10 minute.

Dacă se utilizează Pemetrexed Pfizer în asociere cu cisplatină: Medicul sau farmacistul spitalului vor calcula doza de care aveţi nevoie, pe baza înălţimii şi greutăţii dumneavoastră. Cisplatina se administrează tot în perfuzie intravenoasă, la aproximativ 30 minute după terminarea perfuziei cu Pemetrexed Pfizer. Perfuzia de cisplatină va dura aproximativ 2 ore.

Perfuzia se face în mod obişnuit o dată la fiecare 3 săptămâni.

Medicamente suplimentare:

Glucocorticoizi: medicul vă va prescrie comprimate de glucocorticoizi (echivalentul a 4 miligrame de dexametazonă de două ori pe zi) pe care este necesar să le luaţi în ziua dinainte, în ziua administrării Pemetrexed Pfizer şi o zi după aceea. Acest medicament vă este prescris pentru a reduce frecvenţa şi severitatea reacţiilor cutanate pe care le puteţi avea în cursul tratamentului împotriva cancerului.

Suplimentarea cu vitamine: medicul dumneavoastră vă va prescrie acid folic oral (o vitamină) sau multivitamine care conţin acid folic (350 până la 1000 micrograme) pe care trebuie să le luaţi o dată pe zi pe tot parcursul tratamentului cu Pemetrexed Pfizer. Trebuie să luaţi cel puţin 5 doze în cursul celor 7 zile dinaintea primei doze de Pemetrexed Pfizer. Trebuie să continuaţi să luaţi acid folic timp de 21 zile după ultima doză de Pemetrexed Pfizer. De asemenea, vă va fi administrată şi o injecţie cu vitamina B12 (1000 micrograme) în săptămâna dinaintea administrării Pemetrexed Pfizer şi apoi la aproximativ câte 9 săptămâni (corespunzând la aproximativ 3 serii de tratament cu Pemetrexed Pfizer). Vitamina B12 şi acidul folic vi se administrează pentru a reduce eventualele efecte toxice ale tratamentului împotriva cancerului.

Dacă aveţi întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare din fenomenele următoare:

* Febră sau infecţie ( respectiv, frecvent sau foarte frecvent): dacă faceţi temperatură de 38 ºC sau mai mare, transpiraţi sau prezentaţi orice alte semne de infecţie (deoarece aţi putea să aveţi mai puţine celule albe în sânge decât este normal, ceea ce este foarte frecvent). Infecţia (sepsisul) poate fi severă şi poate duce la deces.
* Dacă începeţi să simţiţi dureri toracice (frecvent) sau să aveţi puls rapid (mai puţin frecvent).
* Dacă aveţi dureri, roşeaţă, umflături sau afte în gură (foarte frecvent).
* Reacţie alergică: dacă vă apar erupţii trecătoare pe piele (foarte frecvent)/senzaţii de arsură sau de înţepături (frecvent) sau febră (frecvent). Rareori, reacţiile de la nivelul pielii pot fi severe şi pot duce la deces. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă la nivelul pielii aveţi o erupţie severă, mâncărimi sau dacă apar vezicule (sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică).
* Dacă aveţi senzaţie de oboseală sau slăbiciune, dacă vi se îngreunează rapid respiraţia, sunteţi palid(ă) (deoarece aţi putea să aveţi mai puţină hemoglobină decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
* Dacă aveţi sângerări din gingii, nas sau gură sau în caz de orice alte sângerări care nu se opresc, urină roşie sau roz, vânătăi neaşteptate (deoarece aţi putea să aveţi mai puţine trombocite decât este normal, ceea ce este frecvent).
* Dacă aveţi brusc senzaţie de lipsă de aer, durere intensă în piept sau tuse cu sânge (mai puţin frecvent) (poate indica un cheag în vasele de sânge ale plămânilor)

Reacţiile adverse ale pemetrexed pot include:

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)*

Infecții

Faringită (durere în gât)

Număr scăzut de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)

Număr scăzut de celule albe în sânge

Valori mici ale hemoglobinei

Durere, roșeață, umflături sau afte în gură

Pierderea poftei de mâncare

Vărsături

Diaree

Greaţă

Erupții trecătoare pe piele

Exfolierea pielii

Modificări ale testelor de sânge care arată scăderea funcției rinichilor

Oboseală (slăbiciune)

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienţi)*

Infecții ale sângelui

Febră însoțită de scăderea numărului de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)

Număr scăzut de plachete sangvine

Reacţie alergică

Deshidratare

Modificări ale gustului

Deteriorarea nervilor motorii care pot determina slăbiciune musculară și atrofie (subțiere) primară la nivelul brațelor și picioarelor

Deteriorarea nervilor senzoriali care pot cauza pierderea sensibilității, durere arzătoare și mers nesigur

Amețeli

Inflamarea sau umflarea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului)

Uscăciune la nivelul ochilor

Lăcrimarea ochilor

Uscăciunea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului) și a corneei (stratul limpede din fața irisului și pupilă)

Umflarea pleoapelor

Boală a ochilor cu uscăciune, lăcrimare, iritare și/sau durere

Insuficiență cardiacă (afecțiune care afectează puterea de pompare a mușchilor inimii)

Ritmul neregulat de bătaie al inimii

Indigestie

Constipaţie

Dureri abdominale

Ficat: creșteri ale substanțelor chimice din sânge produse de ficat

Creșterea pigmentării la nivelul pielii

Mâncărimi la nivelul pielii

Erupție trecătoare pe corp, unde fiecare leziune poate semăna cu o țintă

Căderea părului

Urticarie

Insuficienţă renală

Reducerea funcționării rinichilor

Febră

Durere

Edeme (lichid în exces în ţesuturi, determinând apariţia umflăturilor)

Durere în piept

Inflamația și ulcerația mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

*Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienţi)*

Scăderea numărului de globule roşii, globule albe şi plachete sanguine

Accident vascular cerebral

Un tip de accident vascular cerebral atunci când o arteră la creier este blocată

Sângerare în interiorul craniului

Angină pectorală (durere toracică cauzată de reducerea fluxului sanguin către inimă)

Infarct miocardic

Îngustarea sau blocarea arterelor coronare

Ritm crescut al bătăilor cardiace  
Distribuția deficitară a sângelui la membre

Blocarea unei artere pulmonare

Inflamarea și cicatrizarea mucoasei plămânilor cu probleme de respirație

Sângerare rectală  
Sângerare în tractul gastro-intestinal  
Intestin rupt

Inflamaţia mucoasei esofagului

Inflamația mucoasei intestinului gros, care poate fi însoțită de sângerări intestinale sau rectale (observate numai în asociere cu cisplatină)

Inflamație, edem, mâncărime și eroziunea mucoasei esofagului ca urmare a radioterapiei

Inflamație pulmonară ca urmare a radioterapiei

*Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 pacienţi)*

Distrugerea globulelor roșii  
Șoc anafilactic (reacție alergică severă)  
Hepatită (inflamaţia ficatului)

Roșeața pielii

Erupţie trecătoare pe piele care apare la nivelul zonelor de piele care au fost expuse anterior radioterapiei

*Foarte rare (poate afecta până la 1 din 10 000 pacienți)*Infecții la nivelul pielii și țesuturilor moi

Sindrom Stevens-Johnson (un tip de reacție severă a pielii și mucoaselor care poate pune viața în pericol)

Necroliza epidermică toxică (un tip de reacție severă la nivelul pielii care poate pune viața în pericol)

Boală autoimună care are ca rezultat apariția de erupții trecătoare pe piele și vezicule pe picioare, brațe și abdomen

Inflamația pielii caracterizată prin prezența unor bule care sunt umplute cu lichid

Subțierea pielii, blistere și eroziuni și cicatrizarea pielii

Roșeață, durere și umflare în principal a membrelor inferioare

Inflamația pielii și a stratului de grasime de sub piele (pseudocelulită)

Inflamația pielii (dermatită)

Pielea devine inflamată, cu prurit, roșie, crăpată și aspră

Pete pe piele, cu prurit intens

*Frecvenţă necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*

Inflamarea membrelor inferioare cu durere și înroșire

Creșterea cantității de urină eliminate

Sete și creșterea consumului de apă

Hipernatremie – concentrații crescute de sodiu în sânge

Inflamație la nivelul pielii, în special a membrelor inferioare cu edemațiere, durere și înroșire

S-ar putea să aveţi oricare dintre aceste simptome şi/sau stări. Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră imediat ce observaţi oricare dintre aceste reacţii adverse.

Dacă vă îngrijorează una sau mai multe reacţii adverse, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Pemetrexed Pfizer**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Soluţia reconstituită şi soluţia perfuzabilă: Produsul trebuie utilizat imediat. Atunci când este preparat în conformitate cu instrucţiunile, stabilitatea chimică şi fizică a soluţiei reconstituite şi a soluţiei perfuzabile de pemetrexed au fost demonstrate pentru 24 ore la temperatura de refrigerare (între 2 °C şi 8 °C).

Soluţia reconstituită este limpede şi variază ca şi culoare, de la incolor la galben sau verde-gălbui fără ca aceasta să afecteze calitatea medicamentului. Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule şi decolorare înainte de administrare. Dacă observaţi particule, nu administraţi medicamentul.

Acest medicament este numai de unică utilizare şi orice soluţie rămasă neutilizată în flacon trebuie îndepărtată în conformitate cu reglementările locale.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Pemetrexed Pfizer**

Substanţa activă este pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă: Fiecare flacon conţine pemetrexed 100 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Pemetrexed Pfizer 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă: Fiecare flacon conţine pemetrexed 500 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Pemetrexed Pfizer 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă: Fiecare flacon conţine pemetrexed 1000 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire conform instrucţiunilor, soluţia conţine pemetrexed 25 mg/ml. Înainte de administrare, este necesară diluarea în continuare, de către personalul medical.

Celelalte componente sunt manitol (E421), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) şi hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului). A se vedea punctul 2 “Pemetrexed Pfizer conţine sodiu”.

**Cum arată Pemetrexed Pfizer şi conţinutul ambalajului**

Pemetrexed Pfizer este o pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă, aflată într-un flacon din sticlă. Este o pulbere liofilizată albă spre galben deschis sau verde-gălbui.

Fiecare ambalaj conţine un flacon de 100 mg, 500 mg sau 1000 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat)

**Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**Fabricanții**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

Pentru orice informaţie despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentantul local al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **BE**  Pfizer SA/NV  Tél/Tel: +32 2 554 62 11 | **LT**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. + 370 52 51 4000 |
| **BG**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: +359 2 970 4333 | **LU**  Pfizer SA/NV  Tél/Tel: +32 2 554 62 11 |
| **CZ**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **HU**  Pfizer Kft.  Tel: + 36 1 488 37 00 |
| **DK**  Pfizer ApS  Tlf.: + 45 44 20 11 00 | **MT**  Drugsales Ltd  Tel.: + 356 21 419 070/1/2 |
| **DE**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: + 49 (0) 30 550055-51000 | **NL**  Pfizer bv  Tel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **NO**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**  Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 6785 800 | **AT**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **ES**  Pfizer, S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **PL**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 335 61 00 |
| **FR**  Pfizer  Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **PT**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: + 351 21 423 55 00 |
| **HR**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **RO**  Pfizer România S.R.L. Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **IE**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: 1800 633 363 (toll free)  +44 (0) 1304 616161 | **SI**  Pfizer Luxembourg SARL  Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **SK**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ.: +357 22817690 | **SE**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: + 371 670 35 775 |  |

**Acest prospect a fost aprobat în MM/YYYY**.

Informaţii detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile şi pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului.

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Următoarele informaţii sunt destinate numai medicilor şi personalului medical:

**Instrucţiuni de utilizare, manipulare şi eliminare**

1. Utilizaţi o tehnică aseptică în cursul reconstituirii şi diluării în continuare a pemetrexed pentru administrare în perfuzie intravenoasă.

2. Calculaţi doza şi numărul de flacoane de Pemetrexed Pfizer care sunt necesare. Fiecare flacon conţine un exces de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantităţii înscrise pe etichetă.

3. Reconstituiţi fiecare flacon de 100 mg cu 4,2 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluţie de pemetrexed 25 mg/ml.

Reconstituiţi fiecare flacon de 500 mg cu 20 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluţie de pemetrexed 25 mg/ml.

Reconstituiţi fiecare flacon de 1000 mg cu 40 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluţie de pemetrexed 25 mg/ml.

Roţiţi uşor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluţia rezultată este limpede şi incoloră până la galbenă sau verde-gălbuie, fără ca acest fapt să afecteze negativ calitatea produsului. pH-ul soluţiei reconstituite este între 6,6 şi 7,8. **Este necesară diluarea în continuare.**

4. Volumul corespunzător de soluţie de pemetrexed reconstituită trebuie diluat în continuare până la 100 ml cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, şi administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.

5. Soluţiile perfuzabile de pemetrexed preparate conform instrucţiunilor de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare şi sacii de perfuzie din policlorură de vinil capitonaţi cu poliolefine. Pemetrexed este incompatibil cu soluţiile ce conţin calciu, inclusiv soluţia Ringer lactat şi soluţia Ringer.

6. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule şi modificări de culoare. A nu se administra dacă se observă particule.

7. Soluţiile de pemetrexed sunt numai de unică utilizare. Orice cantitate de produs medicamentos neutilizată sau deşeu trebuie aruncată în conformitate cu normele locale.

***Precauţii pentru preparare şi administrare:*** Similar altor medicamente anticanceroase potenţial toxice, manipularea şi prepararea soluţiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenţie. Se recomandă utilizarea mănuşilor. Dacă o soluţie de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat şi abundent pielea cu săpun şi apă. Dacă soluţiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundent cu apă. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puţine cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanţe nevezicante.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

pemetrexed

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Pemetrexed Pfizer şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Pemetrexed Pfizer

3. Cum să utilizaţi Pemetrexed Pfizer

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Pemetrexed Pfizer

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Pemetrexed Pfizer şi pentru ce se utilizează**

Pemetrexed Pfizer este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

Pemetrexed Pfizer este administrat în asociere cu cisplatină, alt medicament anticanceros, ca tratament pentru mezoteliomul pleural malign, o formă de cancer care afectează învelişul plămânului, la pacienţii la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Pemetrexed Pfizer este utilizat ca tratament de primă intenţie în asociere cu cisplatină, la pacienţii cu cancer pulmonar în stadiu avansat.

Pemetrexed Pfizer poate fi prescris dacă aveţi cancer pulmonar într-un stadiu avansat, dacă boala dumneavoastră a răspuns la tratament sau aceasta rămâne în mare parte neschimbată după chimioterapia iniţială.

Pemetrexed Pfizer este, de asemenea, utilizat ca tratament pentru pacienţii cu cancer pulmonar în stadiu avansat a căror boală a progresat, după ce s-a utilizat iniţial alt tip de chimioterapie.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte de a vi se administra Pemetrexed Pfizer**

**Nu utilizaţi Pemetrexed Pfizer**

- dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la pemetrexed sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă alăptaţi; trebuie să întrerupeţi alăptarea pe durata tratamentului cu Pemetrexed Pfizer.

- dacă vi s-a administrat recent sau vi se va administra în curând un vaccin împotriva febrei galbene.

**Atenţionări şi precauţii**

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a vi se administra Pemetrexed Pfizer.

Dacă aveţi sau aţi avut vreodată probleme cu rinichii, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul spitalului, pentru că s-ar putea să nu se poată să vi se administreze Pemetrexed Pfizer.

Înaintea fiecărei perfuzii vi se vor recolta probe de sânge pentru a se evalua dacă funcţia rinichilor şi ficatului este satisfăcătoare şi pentru a verifica dacă aveţi suficiente celule sanguine pentru a vi se administra Pemetrexed Pfizer. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau amânarea tratamentului în funcţie de starea dumneavoastră generală şi în cazul în care numărul de celule din sânge este prea scăzut. Dacă vi se administrează şi cisplatină, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteţi hidratat(ă) corespunzător şi dacă primiţi tratament corespunzător înainte şi după cisplatină, pentru prevenirea vărsăturilor.

Dacă aţi făcut sau faceţi radioterapie, vă rugăm să-i spuneţi medicului dumneavoastră, deoarece cu Pemetrexed Pfizer poate apare o reacţie post-iradiere timpurie sau întârziată.

Dacă aţi fost vaccinat(ă) recent, vă rugăm să-i spuneţi medicului dumneavoastră, deoarece asocierea vaccinului cu Pemetrexed Pfizer poate avea efecte dăunătoare.

Dacă aveţi o boală de inimă sau aveţi antecedente de boală de inimă, vă rugăm spuneţi medicului dumneavoastră.

Dacă aveţi o acumulare de lichid în jurul plămânilor, medicul dumneavoastră poate să decidă îndepărtarea acestuia înainte de a vă administra Pemetrexed Pfizer.

**Copii şi adolescenţi**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece nu există experiență cu utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

**Pemetrexed Pfizer împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi orice medicament pentru dureri sau inflamaţii (umflături), cum ar fi medicamentele denumite „antiinflamatoare nesteroidiene” (AINS), inclusiv medicamentele eliberate fără prescripţie medicală (cum ar fi ibuprofenul). Există mai multe tipuri de AINS cu durate de acţiune diferite. În funcţie de data planificată a perfuziei dumneavoastră cu pemetrexed şi/sau în funcţie de starea funcţiei dumneavoastră renale, este necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande medicamentele pe care puteţi să le luaţi şi când puteţi să le luaţi. Dacă nu sunteţi sigur(ă), întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă vreunul din medicamentele dumneavoastră este un AINS.

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luați medicamente numite inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol și rabeprazol) utilizate pentru tratamentul arsurilor la stomac și regurgitării acide.

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

**Sarcina**

Dacă sunteţi gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, spuneţi medicului dumneavoastră. În cursul sarcinii, utilizarea pemetrexed trebuie evitată. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscul potenţial al administrării pemetrexed în cursul sarcinii. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în cursul tratamentului cu Pemetrexed Pfizer și în următoarele 6 luni după administrarea ultimei doze.

**Alăptarea**

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi. Alăptarea trebuie întreruptă în cursul tratamentului cu pemetrexed.

**Fertilitatea**

Bărbaţii sunt sfătuiţi ca pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Pfizer să nu procreeze şi de aceea trebuie utilizate metode contraceptive eficace pe parcursul tratamentului și în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului. Cereţi sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă doriți să procreați pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului. Pemetrexed Pfizer vă poate afecta abilitatea de procreare. Solicitaţi consiliere medicului dumneavoastră cu privire la modalităţile de conservare a spermei înainte de începerea tratamentului.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Pemetrexed Pfizer poate produce senzaţie de oboseală. Fiţi atent(ă) atunci când conduceţi un vehicul sau când folosiţi utilaje.

**Pemetrexed Pfizer conţine sodiu**

Un flacon de 4 ml conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

Un flacon de 20 ml conţine aproximativ 54 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă). Aceasta este echivalentă cu 2,7% din maximul zilnic recomandat pentru un adult.

Un flacon de 40 ml conţine aproximativ 108 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă). Această cantitate este echivalentă cu 5,4% din maximul zilnic recomandat pentru un adult.

**3. Cum să utilizaţi Pemetrexed Pfizer**

Doza de Pemetrexed Pfizer este de 500 miligrame pentru fiecare metru pătrat de suprafaţă a corpului dumneavoastră. Înălţimea şi greutatea vă vor fi măsurate pentru a obţine aria suprafeţei corpului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va folosi această arie a suprafeţei corpului pentru a calcula doza potrivită pentru dumneavoastră. Această doză poate să fie modificată sau tratamentul poate să fie amânat, în funcţie de numărul de celule din sânge şi în funcţie de starea dumneavoastră generală. Înainte de administrare, perfuzia a fost pregătită de un farmacist din spital, o asistentă sau un medic prin amestecarea concentratului de Pemetrexed Pfizer cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Pemetrexed Pfizer se administrează întotdeauna în perfuzie intravenoasă. Perfuzia va dura aproximativ 10 minute.

Dacă se utilizează Pemetrexed Pfizer în asociere cu cisplatină: Medicul sau farmacistul spitalului vor calcula doza de care aveţi nevoie, pe baza înălţimii şi greutăţii dumneavoastră. Cisplatina se administrează tot în perfuzie intravenoasă, la aproximativ 30 minute după terminarea perfuziei cu Pemetrexed Pfizer. Perfuzia de cisplatină va dura aproximativ 2 ore.

Perfuzia se face în mod obişnuit o dată la fiecare 3 săptămâni.

Medicamente suplimentare:

Glucocorticoizi: medicul vă va prescrie comprimate de glucocorticoizi (echivalentul a 4 miligrame de dexametazonă de două ori pe zi) pe care este necesar să le luaţi în ziua dinainte, în ziua administrării Pemetrexed Pfizer şi o zi după aceea. Acest medicament vă este prescris pentru a reduce frecvenţa şi severitatea reacţiilor cutanate pe care le puteţi avea în cursul tratamentului împotriva cancerului.

Suplimentarea cu vitamine: medicul dumneavoastră vă va prescrie acid folic oral (o vitamină) sau multivitamine care conţin acid folic (350 până la 1000 micrograme) pe care trebuie să le luaţi o dată pe zi pe tot parcursul tratamentului cu Pemetrexed Pfizer. Trebuie să luaţi cel puţin 5 doze în cursul celor 7 zile dinaintea primei doze de Pemetrexed Pfizer. Trebuie să continuaţi să luaţi acid folic timp de 21 zile după ultima doză de Pemetrexed Pfizer. De asemenea, vă va fi administrată şi o injecţie cu vitamina B12 (1000 micrograme) în săptămâna dinaintea administrării Pemetrexed Pfizer şi apoi la aproximativ câte 9 săptămâni (corespunzând la aproximativ 3 serii de tratament cu Pemetrexed Pfizer). Vitamina B12 şi acidul folic vi se administrează pentru a reduce eventualele efecte toxice ale tratamentului împotriva cancerului.

Dacă aveţi întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare din fenomenele următoare:

* Febră sau infecţie ( respectiv, frecvent sau foarte frecvent): dacă faceţi temperatură de 38 ºC sau mai mare, transpiraţi sau prezentaţi orice alte semne de infecţie (deoarece aţi putea să aveţi mai puţine celule albe în sânge decât este normal, ceea ce este foarte frecvent). Infecţia (sepsisul) poate fi severă şi poate duce la deces.
* Dacă începeţi să simţiţi dureri toracice (frecvent) sau să aveţi puls rapid (mai puţin frecvent).
* Dacă aveţi dureri, roşeaţă, umflături sau afte în gură (foarte frecvent).
* Reacţie alergică: dacă vă apar erupţii trecătoare pe piele (foarte frecvent)/senzaţii de arsură sau de înţepături (frecvent) sau febră (frecvent). Rareori, reacţiile de la nivelul pielii pot fi severe şi pot duce la deces. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă la nivelul pielii aveţi o erupţie severă, mâncărimi sau dacă apar vezicule (sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică).
* Dacă aveţi senzaţie de oboseală sau slăbiciune, dacă vi se îngreunează rapid respiraţia, sunteţi palid(ă) (deoarece aţi putea să aveţi mai puţină hemoglobină decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
* Dacă aveţi sângerări din gingii, nas sau gură sau în caz de orice alte sângerări care nu se opresc, urină roşie sau roz, vânătăi neaşteptate (deoarece aţi putea să aveţi mai puţine trombocite decât este normal, ceea ce este frecvent).
* Dacă aveţi brusc senzaţie de lipsă de aer, durere intensă în piept sau tuse cu sânge (mai puţin frecvent) (poate indica un cheag în vasele de sânge ale plămânilor)

Reacţiile adverse ale pemetrexed pot include:

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)*

Infecții

Faringită (durere în gât)

Număr scăzut de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)

Număr scăzut de celule albe în sânge

Valori mici ale hemoglobinei

Durere, roșeață, umflături sau afte în gură

Pierderea poftei de mâncare

Vărsături

Diaree

Greaţă

Erupții trecătoare pe piele

Exfolierea pielii

Modificări ale testelor de sânge care arată scăderea funcției rinichilor

Oboseală (slăbiciune)

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienţi)*

Infecții ale sângelui

Febră însoțită de scăderea numărului de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)

Număr scăzut de plachete sangvine

Reacţie alergică

Deshidratare

Modificări ale gustului

Deteriorarea nervilor motorii care pot determina slăbiciune musculară și atrofie (subțiere) primară la nivelul brațelor și picioarelor

Deteriorarea nervilor senzoriali care pot cauza pierderea sensibilității, durere arzătoare și mers nesigur

Amețeli

Inflamarea sau umflarea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului)

Uscăciune la nivelul ochilor

Lăcrimarea ochilor

Uscăciunea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului) și a corneei (stratul limpede din fața irisului și pupilă)

Umflarea pleoapelor

Boală a ochilor cu uscăciune, lăcrimare, iritare și/sau durere

Insuficiență cardiacă (afecțiune care afectează puterea de pompare a mușchilor inimii)

Ritmul neregulat de bătaie al inimii

Indigestie

Constipaţie

Dureri abdominale

Ficat: creșteri ale substanțelor chimice din sânge produse de ficat

Creșterea pigmentării la nivelul pielii

Mâncărimi la nivelul pielii

Erupție trecătoare pe corp, unde fiecare leziune poate semăna cu o țintă

Căderea părului

Urticarie

Insuficienţă renală

Reducerea funcționării rinichilor

Febră

Durere

Edeme (lichid în exces în ţesuturi, determinând apariţia umflăturilor)

Durere în piept

Inflamația și ulcerația mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

*Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienţi)*

Scăderea numărului de globule roşii, globule albe şi plachete sanguine

Accident vascular cerebral

Un tip de accident vascular cerebral atunci când o arteră la creier este blocată

Sângerare în interiorul craniului

Angină pectorală (durere toracică cauzată de reducerea fluxului sanguin către inimă)

Infarct miocardic

Îngustarea sau blocarea arterelor coronare

Ritm crescut al bătăilor cardiace  
Distribuția deficitară a sângelui la membre

Blocarea unei artere pulmonare

Inflamarea și cicatrizarea mucoasei plămânilor cu probleme de respirație

Sângerare rectală  
Sângerare în tractul gastro-intestinal  
Intestin rupt

Inflamaţia mucoasei esofagului

Inflamația mucoasei intestinului gros, care poate fi însoțită de sângerări intestinale sau rectale (observate numai în asociere cu cisplatină)

Inflamație, edem, mâncărime și eroziunea mucoasei esofagului ca urmare a radioterapiei

Inflamație pulmonară ca urmare a radioterapiei

*Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 pacienţi)*

Distrugerea globulelor roșii  
Șoc anafilactic (reacție alergică severă)  
Hepatită (inflamaţia ficatului)

Roșeața pielii

Erupţie trecătoare pe piele care apare la nivelul zonelor de piele care au fost expuse anterior radioterapiei

*Foarte rare (poate afecta până la 1 din 10 000 pacienți)*Infecții la nivelul pielii și țesuturilor moi

Sindrom Stevens-Johnson (un tip de reacție severă a pielii și mucoaselor care poate pune viața în pericol)

Necroliza epidermică toxică (un tip de reacție severă la nivelul pielii care poate pune viața în pericol)

Boală autoimună care are ca rezultat apariția de erupții trecătoare pe piele și vezicule pe picioare, brațe și abdomen

Inflamația pielii caracterizată prin prezența unor bule care sunt umplute cu lichid

Subțierea pielii, blistere și eroziuni și cicatrizarea pielii

Roșeață, durere și umflare în principal a membrelor inferioare

Inflamația pielii și a stratului de grasime de sub piele (pseudocelulită)

Inflamația pielii (dermatită)

Pielea devine inflamată, cu prurit, roșie, crăpată și aspră

Pete pe piele, cu prurit intens

*Frecvenţă necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*

Inflamarea membrelor inferioare cu durere și înroșire

Creșterea cantității de urină eliminate

Sete și creșterea consumului de apă

Hipernatremie – concentrații crescute de sodiu în sânge

Inflamație la nivelul pielii, în special a membrelor inferioare cu edemațiere, durere și înroșire

S-ar putea să aveţi oricare dintre aceste simptome şi/sau stări. Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră imediat ce observaţi oricare dintre aceste reacţii adverse.

Dacă vă îngrijorează una sau mai multe reacţii adverse, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Pemetrexed Pfizer**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Soluţia perfuzabilă: Stabilitatea chimică şi fizică a soluţiei perfuzabile de pemetrexed în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la 2 °C - 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării şi condiţiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2 °C - 8 °C.

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule şi decolorare înainte de administrare. Dacă observaţi particule, nu administraţi medicamentul.

Acest medicament este numai de unică utilizare şi orice soluţie rămasă neutilizată în flacon trebuie îndepărtată în conformitate cu reglementările locale.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Pemetrexed Pfizer**

Substanţa activă este pemetrexed. Un ml de concentrat conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 25 mg. Înainte de administrare este necesară diluarea în continuare de către un furnizor de servicii de sănătate.

Un flacon de 4 ml concentrat conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 100 mg.

Un flacon de 20 ml concentrat conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 500 mg.

Un flacon de 40 ml concentrat conţine pemetrexed disodic echivalent cu pemetrexed 1000 mg.

Celelalte componente sunt monotioglicerol, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) şi apă pentru preparate injectabile. A se vedea punctul 2 „Pemetrexed Pfizer conţine sodiu”.

**Cum arată Pemetrexed Pfizer şi conţinutul ambalajului**

Pemetrexed Pfizer concentrat pentru pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril) este o soluţie transparentă, incoloră spre galben deschis sau verde-gălbui practic lipsită de particule vizibile, într-un flacon din sticlă.

Fiecare ambalaj conţine un flacon de 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml sau 1000 mg/40 ml pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**Fabricanții**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

Pentru orice informaţie despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentantul local al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **BE**  Pfizer SA/NV  Tél/Tel: +32 2 554 62 11 | **LT**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. + 370 52 51 4000 |
| **BG**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: +359 2 970 4333 | **LU**  Pfizer SA/NV  Tél/Tel: +32 2 554 62 11 |
| **CZ**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **HU**  Pfizer Kft.  Tel: + 36 1 488 37 00 |
| **DK**  Pfizer ApS  Tlf.: + 45 44 20 11 00 | **MT**  Drugsales Ltd  Tel.: + 356 21 419 070/1/2 |
| **DE**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: + 49 (0) 30 550055-51000 | **NL**  Pfizer bv  Tel: +31 (0) 800 63 34 636 |
| **EE**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **NO**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **EL**  Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 6785 800 | **AT**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **ES**  Pfizer, S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **PL**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 335 61 00 |
| **FR**  Pfizer  Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **PT**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: + 351 21 423 55 00 |
| **HR**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **RO**  Pfizer România S.R.L. Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **IE**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: 1800 633 363 (toll free)  +44 (0) 1304 616161 | **SI**  Pfizer Luxembourg SARL  Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **IS**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **SK**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421–2–3355 5500 |
| **IT**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **FI**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **CY**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ.: +357 22817690 | **SE**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **LV**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: + 371 670 35 775 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA**.

Informaţii detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile şi pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului.

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Următoarele informaţii sunt destinate numai medicilor şi personalului medical:

**Instrucţiuni de utilizare, manipulare şi eliminare**

1. Utilizaţi o tehnică aseptică în cursul diluării pemetrexed pentru administrare în perfuzie intravenoasă.

2. Calculaţi doza şi numărul de flacoane de Pemetrexed Pfizer care sunt necesare. Fiecare flacon conţine un exces de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantităţii înscrise pe etichetă.

3. Volumul corespunzător de soluţie de pemetrexed trebuie diluat în continuare până la 100 ml cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant şi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute.

4. Soluţiile perfuzabile de pemetrexed preparate conform instrucţiunilor de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare şi sacii de perfuzie din policlorură de vinil căptușiți cu poliolefine. Pemetrexed este incompatibil cu solvenţii ce conţin calciu, inclusiv soluţia Ringer lactat şi soluţia Ringer.

5. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule şi modificări de culoare. A nu se administra dacă se observă particule.

6. Soluţiile de pemetrexed sunt numai de unică utilizare. Orice cantitate de produs medicamentos neutilizată sau deşeu trebuie eliminată în conformitate cu normele locale.

**Precauţii pentru preparare şi administrare:** Similar altor medicamente anticanceroase potenţial toxice, manipularea şi prepararea soluţiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenţie. Se recomandă utilizarea mănuşilor. Dacă o soluţie de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat şi abundent pielea cu săpun şi apă. Dacă soluţiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundent cu apă. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puţine cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanţe nevezicante.