

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Accord 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat

conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 25 mg.

Un flacon de 4 ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 100 mg.

Un flacon de 20 ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 500 mg.

Un flacon de 34 ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 850 mg.

Un flacon de 40 ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 1000 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține sodiu 8,4 mg (0,4 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

O soluție limpede, incoloră până la galben deschis.

pH-ul este între 7,0 și 8,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign:

Pemetrexed Accord în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici:

Pemetrexed Accord în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al neoplasmului 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 Accord este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul neoplasmului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină (vezi pct. 5.1).

Pemetrexed Accord este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu neoplasm 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 și mod de administrare

Doze:

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

Pemetrexed Accord în asociere cu cisplatină

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

Pemetrexed Accord în monoterapie

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

Premedicație

Pentru a reduce incidența și severitatea reacțiilor cutanate, trebuie administrat un glucocorticoid cu o zi înainte, în ziua administrării de pemetrexed și 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, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să utilizeze zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B₁₂ se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: 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 $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (AST sau GOT) și alanin amino-transferaza (ALT sau GPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, AST și 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 numărărilor hematologice sau pe maximul toxicității non-hematologice din ciclul precedent al terapiei. Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcție de recuperare, dozele trebuie ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru Pemetrexed Accord utilizată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Tabelul 1 – Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Accord (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină – toxicitate hematologică	
NAN minim < 500/mm ³ și trombocite minime ≥ 50000/mm ³	75 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Accord cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite <50000/mm ³ indiferent de NAN minim	75 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Accord cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite <50000/mm ³ însoțit de sângerare ^a , indiferent de NAN minim	50 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Accord cât și pentru cisplatină).

^aAcest criteriu semnifică o sângerare de grad ≥ 2 conform definiției standard din Criteriile de Toxicitate Comună ale Institutului Național al Cancerului (*Common Toxicity Criteria - CTC*) (v2.0, NCI 1998).

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), Pemetrexed Accord 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 Accord (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate non-hematologică ^{a,b}		
	Doza de Pemetrexed Accord (mg/m²)	Doza de cisplatină (mg/m²)
Orice toxicitate de grad 3 sau 4, cu excepția 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 comune ale Institutului Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

^b Excluzând neurotoxicitatea

În cazul neurotoxicității, ajustarea recomandată a dozei de Pemetrexed Accord și de cisplatină este prezentată în Tabelul 3. Pacienții trebuie să întrerupă terapia dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

Tabelul 3 - Modificarea dozei pentru Pemetrexed Accord (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - neurotoxicitate		
Gradul CTC^a	Doza de Pemetrexed Accord (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 Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

Tratamentul cu Pemetrexed Accord 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.

Populații speciale

Vârstnici

În studiile intervenționale comparativ cu cele observaționale, nu au existat date care să sugereze că pacienții în vârstă de 65 ani sau mai mult prezintă risc crescut de reacții adverse în comparație cu pacienții cu vârstă mai mică de 65 ani. Nu sunt necesare alte ajustări ale dozelor decât cele recomandate pentru toți pacienții.

Copii și adolescenți

Pemetrexed Accord nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici.

Pacienți cu insuficiență renală (formula standard Cockcroft și Gault sau rata filtrării glomerulare măsurate cu metoda clearance-ului plasmatic al Tc99m-DPTA)

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu au fost identificate relații între AST (GOT), ALT (GPT) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cum ar fi bilirubină $> 1,5$ ori limita superioară a valorii normale și/sau transaminaze $> 3,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau $> 5,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare:

Pemetrexed Accord este destinat utilizării intravenoase. Acest medicament trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Pentru precauții necesare în vederea manipulării sau administrării Pemetrexed Accord, vezi pct. 6.6.

Pentru instrucțiuni privind diluarea Pemetrexed Accord înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct.4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate să deprime funcția măduvei osoase, cu manifestări ca: neutropenie, trombocitopenie și anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei mielosupresia este forma de toxicitate care impune scăderea dozei. Pacienții trebuie monitorizați pentru mielosupresie în cursul terapiei, iar pemetrexed nu trebuie administrat pacienților 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 și a numărului de trombocite și pe toxicitatea non-hematologică maximă observate în ciclul precedent (vezi pct. 4.2).

Atunci când a fost administrată suplimentarea vitaminică reprezentată de acid folic și vitamină B₁₂ s-au raportat toxicitate mai scăzută și reducerea toxicității hematologice și non-hematologice de grad 3/4 cum ar fi neutropenia, neutropenia febrilă și infecția cu neutropenie de grad 3/4. În consecință, toți

pacienții tratați cu pemetrexed trebuie să fie instruiți să-și administreze acid folic și vitamina B₁₂, ca măsură profilactică de reducere a toxicității legate de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu un glucocorticoid, s-au raportat reacții cutanate. Tratamentul anterior cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să scadă incidența și severitatea reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

A fost studiat un număr insuficient de pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min. În consecință, nu este recomandată utilizarea pemetrexed la pacienții cu clearance al creatininei < 45 ml/min (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 până la 79 ml/min) trebuie să evite să utilizeze medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofenul și acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și timp de 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată care sunt eligibili pentru terapie cu pemetrexed, administrarea AINS cu timp de înjumătățire plasmatică lung trebuie întreruptă timp de cel puțin 5 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și cel puțin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

Evenimente renale grave, inclusiv insuficiență renală acută, au fost raportate la pemetrexed atât în monoterapie cât și în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Mulți dintre pacienții 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 colecțiilor lichidiene, cum ar fi revărsatele pleurale sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienți cu tumori solide și colecții lichidiene stabile, a arătat că nu există nicio diferență între concentrațiile plasmatice normalizate cu doza sau a valorilor clearance-ului pentru pemetrexed, în comparație cu pacienții care nu prezintă colecții lichidiene. Astfel, drenarea acestor colecții lichidiene înainte de administrarea pemetrexed trebuie luată în considerare, dar poate să nu fie necesară.

Datorită toxicității gastro-intestinale a pemetrexed administrat în asociere cu cisplatină a fost observată deshidratare severă. În consecință, pacienților trebuie să li se administreze tratament antiemetic adecvat și hidratare corespunzătoare înainte de și/sau după administrarea tratamentului.

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

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

Pemetrexed poate avea efecte genetice dăunătoare. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să nu procreze în cursul tratamentului și timp de până la 3 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abținere. Datorită posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să determine infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea de spermă înainte de începerea tratamentului.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze contracepție 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 pacienți care au efectuat radioterapie înainte, în timpul sau după tratamentul cu pemetrexed. Trebuie acordată o atenție specială acestor pacienți și este necesară precauție în utilizarea altor medicamente radiosensibilizante.

La pacienții care au efectuat radioterapie cu câteva săptămâni sau ani înainte de tratamentul cu pemetrexed, au fost raportate cazuri de reapariție a leziunilor postiradiere.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu 304 mg per doză, o cantitate echivalentă cu 15,2% din doza zilnică maximă de sodiu recomandată de OMS.

Doza zilnică maximă din acest produs este echivalentă cu 45% din doza zilnică maximă de sodiu recomandată de OMS.

Pemetrexed Acord este considerat a avea un conținut ridicat de sodiu. Acest aspect ar trebui să fie luat în considerare în mod special la pacienții care urmează un regim alimentar cu conținut scăzut de sare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat pe cale renală, prin secreție tubulară și în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși cu platină, ciclosporină) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Aceste asocieri trebuie utilizate cu prudență. 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)) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Asocierea acestor medicamente cu pemetrexed trebuie făcută cu prudență.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/minut), dozele mari de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofenul > 1600 mg/zi) și acidul acetilsalicilic în doze mai mari ($\geq 1,3$ g zilnic) pot să scadă eliminarea pemetrexed și, în consecință, să crească frecvența reacțiilor adverse ale pemetrexed. Prin urmare, la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/minut), este necesară prudență atunci când se administrează doze mari de AINS sau acid acetilsalicilic în doze mai mari, în asociere cu pemetrexed.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 la 79 ml/minut), 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 și 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

În absența datelor cu privire la interacțiunea potențială cu AINS cu timp de înjumătățire plasmatică mai îndelungat, ca piroxicam și rofecoxib, administrarea lor concomitentă cu pemetrexed, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, trebuie întreruptă timp de cel puțin 5 zile înainte, în ziua și cel puțin 2 zile după administrarea pemetrexed (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară administrarea concomitentă de AINS, pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitate, în special mielosupresie și 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 inhibiții semnificative clinic a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxiceilor:

Datorită riscului trombotic crescut la pacienții cu neoplazii, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intra-individuală mare a statusului coagulării în cursul bolilor și posibilitatea interacțiunilor dintre anticoagulatele orale și chimioterapia antineoplazică necesită o intensificare a monitorizării raportului normalizat internațional (INR), dacă se decide tratarea pacientului cu anticoagulate 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 excepția 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 prin boala lor de bază. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă este disponibil (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/Contracepția la femei și bărbați

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

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, similar altor antimetaboliți, pemetrexed determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în cursul sarcinii cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, după luarea atentă în considerare a necesităților mamei și a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

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

Fertilitatea

Datorită posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să producă infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere de specialitate pentru conservarea de spermă, înainte de începerea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pemetrexed Accord are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, s-a raportat că pemetrexed poate să determine oboseală. În consecință, pacienții trebuie avertizați să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje dacă apare această reacție.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cursul tratamentului cu pemetrexed, administrat atât în monoterapie, cât și în asociere, sunt: supresia medulară, manifestată prin anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie și toxicitatea gastrointestinală, manifestată prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație, faringită, mucozită și stomatită. Alte reacții adverse includ toxicitatea renală, creșterea valorilor transaminazelor, alopecia, fatigabilitatea, deshidratarea, erupția cutanată, infecția/sepsisul și neuropatia. Rar, s-au înregistrat sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

Prezentarea tabelară a reacțiilor adverse

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

Reacțiile adverse la medicament sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe. Pentru clasificarea frecvenței s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente: $\geq 1/10$, frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$, rare: $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$, foarte rare: $< 1/10\ 000$ și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse la medicament de orice grad, indiferent de relația de cauzalitate, din studiile de înregistrare pivot: JMEI (PEMETREXED ACCORD comparativ cu docetaxel), JMDB (PEMETREXED ACCORD și cisplatină comparativ cu GEMZAR și cisplatină), JMCH (PEMETREXED ACCORD 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 și organe (MedRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție ^a Faringită	Sepsis ^b			Dermohipodermită	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Scăderea hemoglobinei	Neutropenie febrilă Scăderea numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Șoc anafilactic		
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos		Tulburări ale gustului Neuropatie periferică motorie Neuropatie periferică senzitivă Amețeală	Accident vascular cerebral Accident vascular cerebral ischemic Hemoragii intracraniene			
Tulburări oculare		Conjunctivită Ochi uscați Secreție lacrimală crescută Keratoconjunctivită uscată Edem periorbital Afectare a suprafeței oculare				
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Angină pectorală Infarct miocardic			

Tulburări vasculare			Boală arterială coronariană		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Aritmie supraventriculară		
			Ischemie periferică ^c		
			Embolie pulmonară		
			Pneumonie interstițială ^{b, d}		
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diaree Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală		
			Hemoragie gastro-intestinală		
			Perforație intestinală		
			Esofagită		
			Colită ^e		
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor alanin-aminotransferazei Creștere a valorilor aspartat-aminotransferazei		Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eritem multiform Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigoid Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulită Dermatită Eczemă Prurigo
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei sanguine ^e	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară			Diabet insipid nefrogen Necroză tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Pirexie Durere Edem Dureri toracice Inflamație a mucoaselor			
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamilttransferazei			

Leziuni,
intoxicații și
complicații
legate de
procedurile
utilizate

Esofagită de
iradiere
Pneumonită
de iradiere

Fenomen
„recall”

^a cu și 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 la nivelul membrelor inferioare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Pemetrexed este un medicament antineoplazic, anti-folat multi-țintă, care acționează prin perturbarea unor procese metabolice cruciale folat-dependente, esențiale pentru replicarea celulară.

Studiile *in vitro* au arătat că pemetrexed se comportă ca un antifolat multi-țintă prin inhibarea timidilat sintetazei (TS), dihidrofolat reductazei (DHFR) și glicinamid ribonucleotid formiltransferazei (GARFT), care sunt enzimele cheie, folat-dependente, pentru biosinteza *de novo* a nucleotidelor timidinice și purinice. Pemetrexed este transportat în celulă atât de purtătorul de folat redus cât și de sistemele de transport membranare ale proteinelor care leagă folatii. Odată ajuns în celulă, pemetrexed este rapid și eficient transformat în forme poliglutamat de către enzima folil-poliglutamat-sintetază. Formele poliglutamat sunt reținute în celule și sunt inhibitori chiar mai potenți ai TS și GARFT. Poliglutamarea este un proces dependent de timp și de concentrație care are loc în celulele tumorale și,

într-o măsură mai mică, în țesuturile normale. Metaboliții poliglutamați au un timp crescut de înjumătățire intracelulară, ceea ce are ca rezultat acțiunea prelungită a medicamentului în celulele maligne.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pemetrexed la toate subgrupele de copii și adolescenți, în indicațiile 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 pacienți cu mezoteliom pleural malign fără chimioterapie anterioară, a arătat că pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au avut un avantaj în supraviețuirea mediană de 2,8 luni, semnificativ clinic, față de pacienții cărora nu li s-a administrat decât cisplatină.

În timpul studiului, în tratamentul pacienților a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic și vitamină B₁₂ pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a acestui studiu a fost efectuată la populația reprezentată de toți pacienții repartizați aleator într-unul din brațele de tratament cărora li s-a administrat medicamentul de studiu (randomizați și tratați). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienții cărora li s-a administrat suplimentare cu acid folic și vitamina B₁₂ pe întregul parcurs al studiului (pacienți cu suplimentare completă). Rezultatele acestor analize ale eficacității sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos:

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

Parametrul de eficacitate	Pacienți randomizați și tratați		Pacienți cu suplimentare completă	
	pemetrexed/ cisplatină (N= 226)	Cisplatină (N= 222)	pemetrexed/ cisplatină (N= 168)	Cisplatină (N= 163)
Supraviețuirea generală mediană (luni) (ÎI 95%)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Valoarea p Log Rank ^a	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (ÎI 95%)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Valoarea p Log Rank ^a	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (ÎI 95%)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Valoarea p Log Rank ^a	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns ^b (ÎI 95%)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Valoarea p, testul exact Fisher ^a	< 0,001		< 0,001	

Prescurtare: ÎI= interval de încredere

^a valoarea p se referă la comparația dintre brațele de tratament.

^b În brațul cu pemetrexed /cisplatină, randomizați și tratați (N = 225) și cu suplimentare completă (N = 167)

Utilizarea scalei de Simptome pentru Cancerul Pulmonar a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în brațul de tratament cu pemetrexed /cisplatină (212 pacienți) versus brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți). Au fost observate, de asemenea, diferențe semnificative statistic între testele funcției pulmonare. Separarea dintre brațele de tratament a fost realizată de ameliorarea funcției

pulmonare în grupa pemetrexed /cisplatină și de deteriorarea în timp a funcției pulmonare în brațul de control.

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

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, linia a doua de tratament:

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de faza 3 al pemetrexed versus docetaxel la pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (cancer pulmonar fără celule mici) local avansat sau metastazat, după chimioterapie anterioară, a evidențiat timpi de supraviețuire mediani de 8,3 luni la pacienții tratați cu pemetrexed (populația de tratat, n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (populația de tratat, n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici asupra supraviețuirii generale a fost în favoarea pemetrexed față de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n=399, 9,3 față de 8,0 luni, RR ajustat = 0,78; ÎI 95%=0,61-1,00, p=0,047) și a fost în favoarea docetaxel pentru carcinoamele cu histologie scuamoasă (n=172, 6,2 față de 7,4 luni, RR ajustat = 1,56; ÎI 95%=1,08-2,26, p=0,018). Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subgrupurilor histologice.

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

Tablul 6. Eficacitatea pemetrexed comparativ cu docetaxel la populația ITT de tratat cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

	pemetrexed	Docetaxel
Timpul de supraviețuire (luni)	(n= 283)	(n= 288)
▪ Mediana (luni)	8,3	7,9
▪ ÎI 95% al mediane	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ RR	0,99	
▪ ÎI 95% al RR	(0,82 – 1,20)	
▪ Valoarea p de non-inferioritate (RR)	0,226	
Supraviețuirea fără progresie (luni)	(n= 283)	(n= 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ RR (ÎI 95%)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Timpul până la eșecul tratamentului (TET - luni)	(n= 283)	(n= 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RR (ÎI 95%)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Răspunsul (nr. calificați pt. evaluarea răspunsului)	(n= 264)	(n= 274)
▪ Rata de răspuns (%) (ÎI 95%)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Boală stabilă (%)	45,8	46,4

Prescurtări: ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; ITT = intenție de tratament (intention to treat); n = mărimea totală a populației.

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, prima linie de tratament:

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 care a evaluat pemetrexed plus cisplatină față de gemcitabină plus cisplatină la pacienți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV), care nu au fost tratați anterior cu chimioterapice, a demonstrat că pemetrexed plus cisplatină (populația în intenție de tratament [ITT] n=862) a atins criteriul principal final de evaluare și a avut o eficacitate similară gemcitabinei plus cisplatină (ITT

n=863) asupra supraviețuirii generale (risc relativ ajustat 0,94; ÎI 95% 0,84-1,05). Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacității primare s-a bazat pe populația ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilității criteriilor finale de evaluare a eficacității pentru populația care s-a calificat pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacității utilizând populația PQ sunt concordante cu analizele pentru populația ITT și susțin non-inferioritatea asocierii AC față de GC. Supraviețuirea fără progresie (SFP) și rata generală de răspuns au fost similare între brațele de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină față de 5,1 luni pentru gemcitabină plus cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; ÎI 95% 0,94-1,15) și rata generală de răspuns a fost 30,6% (ÎI 95% 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (ÎI 95% 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parțial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienți au fost selectați aleatoriu pentru evaluare).

Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a demonstrat diferențe semnificative statistic asupra supraviețuirii în funcție de brațul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

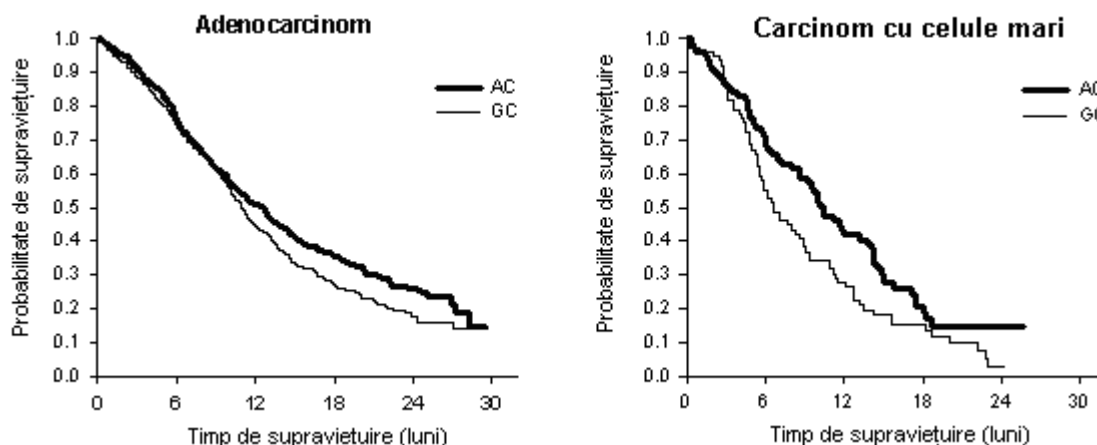
Tabelul 7. Eficacitate a pemetrexed + cisplatină comparativ cu gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – Populația ITT și subgrupurile histologice

Populația ITT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (ÎÎ 95%)				Risc relativ ajustat (RR) (ÎÎ 95%)	Superioritatea valorii p
	pemetrexed + cisplatină		Gemcitabină + cisplatină			
Populația ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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: ÎI = interval de încredere; ITT = intenție de tratament; N = număr total de pacienți.

^a Non-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 (p <.001).

Curba Kaplan Meier a supraviețuirii generale în funcție de tipul histologic



Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic al profilului de siguranță al pemetrexed plus cisplatină în cadrul diferitelor subgrupuri histologice. Pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au necesitat mai puține transfuzii (16,4% față de 28,9%, $p < 0.001$), transfuzii de masă eritocitară (16,1% față de 27,3%, $p < 0.001$) și transfuzii de masă trombocitară (1,8% față de 4,5%, $p = 0.002$). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoietină/darbepoietină (10,4% față de 18,1%, $p < 0.001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, $p = 0.004$) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 7,0%, $p = 0.021$).

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, tratamentul de întreținere:

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de faza 3 (JMEN), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (best supportive care, BSC) ($n = 441$) cu cea a placebo plus BSC ($n = 222$) la pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat (stadiu IIIB) sau metastazat (stadiul IV) a căror afecțiune nu a progresat după 4 cicluri de tratament cu dublete de primă linie conținând cisplatină sau carboplatină în asociere cu gemcitabină, paclitaxel sau docetaxel. Nu a fost inclus tratamentul de primă linie cu dublet conținând pemetrexed. Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Pacienții au utilizat tratamentul de întreținere până când s-a reinstalat progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost determinate după finalizarea tratamentului de primă linie (de inducție), de la momentul randomizării. Pacienții au utilizat tratament de întreținere cu pemetrexed pentru o perioadă mediană de 5 cicluri și li s-a administrat placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) au utilizat ≥ 6 cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4%) au utilizat ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

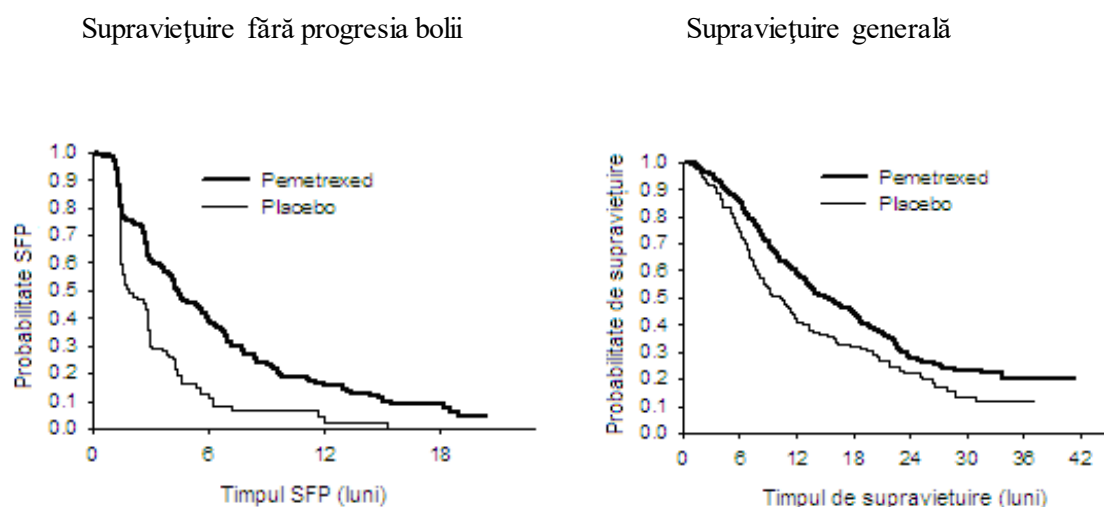
Studiul și-a atins obiectivul primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed față de cel la care s-a administrat placebo ($n = 581$, populație supusă unei evaluări independente; durată mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, ÎI 95%: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Evaluarea independentă a examinărilor computer-tomograf ale pacienților a confirmat datele obținute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a OS (overall survival, supraviețuire generală) pentru populația generală ($n = 663$) a fost de 13,4 luni pentru brațul de studiu cu pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,79 (ÎI 95%: 0,65-0,95, $p = 0,01192$).

În concordanță cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă ($n = 430$, populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru brațul cu pemetrexed și de 1,8 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,47, ÎI 95%: 0,37-0,60, $p = 0,00001$). Valoarea mediană a supraviețuirii generale (OS) la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă ($n = 481$) a fost de 15,5 luni pentru brațul cu pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,70, ÎI 95%: 0,56-0,88, $p = 0,002$). Valoarea

mediană a supraviețuirii generale (OS), incluzând faza de inducție, la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă a fost de 18,6 luni pentru brațul pe pemetrexed și de 13,6 luni pentru placebo (risc relativ = 0,71, ÎI 95%: 0,56-0,88, $p=0,002$). Rezultatele pe SFP și OS la pacienții cu histologie celulară scuamoasă a sugerat că pemetrexed nu are nici un avantaj față de placebo.

Nu s-au observat diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subtipurilor histologice.

JMEN: Curba Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP) și a supraviețuirii generale pemetrexed față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:



PARAMOUNT

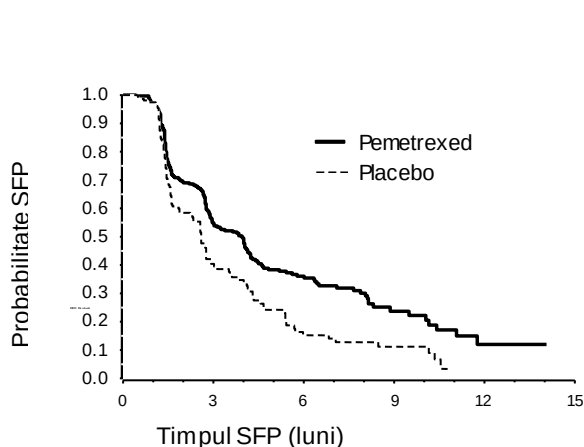
Studiul multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3 (PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed plus cea mai bună asistență suportivă ($n=359$) cu placebo plus cea mai bună asistență suportivă ($n=180$) la pacienți cu NSCLC local avansat (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 pacienți tratați cu pemetrexed în asociere cu inducție cu cisplatină, 539 de pacienți au fost repartizați randomizat să li se administreze tratamentul de întreținere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienții repartizați randomizat 44,9 % au avut un răspuns complet /parțial și 51,9 % au înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu pemetrexed și cisplatină. Pacienții repartizați randomizat la tratamentul de întreținere a fost necesar să fi avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Timpul median de la inițierea tratamentului cu pemetrexed în asociere cu inducție cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreținere a fost de 2,96 luni atât pe brațul pemetrexed cât și pe brațul tratat cu placebo. Pacienții repartizați randomizat au utilizat tratament de întreținere până la progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost măsurate de la momentul repartizării randomizate, adică după finalizarea tratamentului de primă linie (inducție). Pacienții cărora li s-au administrat, în medie, 4 cicluri de tratament de întreținere cu pemetrexed și 4 cicluri cu placebo. Un total de 169 pacienți (47,1 %) a finalizat ≥ 6 cicluri de întreținere cu pemetrexed reprezentând cel puțin 10 cicluri totale de pemetrexed.

Studiul a îndeplinit obiectivul primar și a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP pe brațul cu pemetrexed față de brațul cu placebo (n= 472, populație revizuită independent ; respectiv mediana la 3,9 și 2,6 luni) (rata de risc= 0,64, 95% CI=0,51-0,81, p=0,0002). Analiza independentă a tomografiilor pacienților a confirmat rezultatele evaluării SFP făcută de investigatori. La pacienții repartizați randomizat, SFP medie evaluată de investigator, măsurată de la începerea tratamentului de prima linie constând în inducție cu pemetrexed plus cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru brațul cu pemetrexed și 5,6 luni pentru brațul cu placebo (rata de risc= 0,59% 95% CI=0,47-0,74).

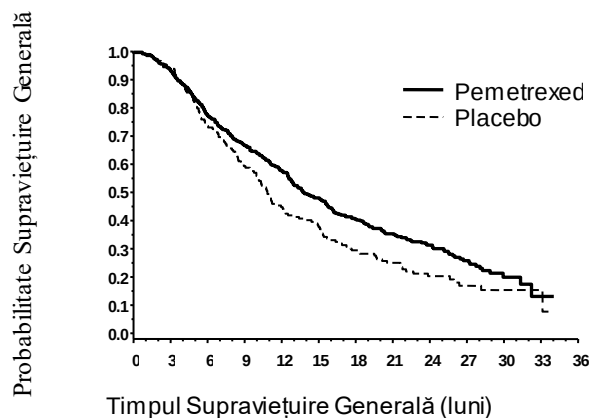
Ulterior inducției prin asociere pemetrexed cu cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior față de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni versus 11,0 luni, rata de risc=0,78 , 95%CI=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul acestei analize preliminare a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienții din grupul tratat cu pemetrexed față 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, reacția la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate SG și SFP. Ratele de supraviețuire de 1 an și 2 ani pentru pacienții tratați cu pemetrexed au fost de 58% respectiv 32 % comparativ cu 45% și 21 % pentru pacienții la care s-a administrat placebo. De la începutul terapiei de inducție de primă linie cu pemetrexed și cisplatină, mediana SG a pacienților a fost 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed și 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc=0,78 , 95%CI=0,64-0,96). Procentul de pacienți la care s-a administrat tratament ulterior studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed și 71,7% pentru placebo.

PARAMOUNT: Analiza Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) la continuarea pemetrexed în menținere față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cu histologie predominant scuamoasă (măsurată de la randomizare).

Supraviețuire fără progresie



Supraviețuire generală



Profilurile de siguranță în tratamentul de întreținere cu pemetrexed din cele două studii JMEN și PARAMOUNT au fost similare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea în monoterapie au fost evaluate la 426 pacienți 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 distribuție la starea de echilibru de 9 l/m². Studiile *in vitro* arată că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 81%. Legarea nu a fost afectată considerabil în cazul insuficienței 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 înjumătățire plasmatică prin eliminare este 3,5 ore la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei 90 ml/min). Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influențate de administrarea concomitentă de cisplatină. Suplimentarea orală cu acid folic și intramusculară cu vitamina B₁₂ nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea pemetrexed la femele gestante de șoarece a determinat viabilitate fetală scăzută, greutate fetală scăzută, osificare incompletă a unor structuri scheletice și despicături ale palatului dur.

Administrarea pemetrexed la șoareci masculi a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere caracterizată prin rată redusă a fertilității și 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 epitelului seminifer). Aceasta sugerează că pemetrexed poate să afecteze fertilitatea masculină. Fertilitatea feminină nu a fost investigată.

Pemetrexed nu a demonstrat proprietăți mutagene nici la testul *in vitro* al aberațiilor cromozomiale în celulele ovariene de hamster chinezesc și nici la testul Ames. Testul micronucleilor *in vivo* la șoarece a demonstrat că pemetrexed este clastogen.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric (E330)
L-metionină
Monotioglicerol
Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric concentrat (E507) (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenții care conțin calciu, incluzând soluția Ringer lactat și soluția Ringer. În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis:
30 de luni.

Soluție diluată

Stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile de pemetrexed utilizate a fost demonstrată pentru 72 de ore la 20 °C până la 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C..

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă modelată transparentă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic, cu capsă flip-off de culoare albastru regal, care conține 4 ml de concentrat.

Flacon din sticlă modelată transparentă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic, cu capsă flip-off de culoare mov deschis, care conține de 20 ml de concentrat.

Flacon din sticlă modelată transparentă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic, cu capsă flip-off de culoare portocalie, care conține 34 ml de concentrat.

Flacon din sticlă modelată transparentă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic, cu capsă flip-off de culoare roșie, care conține 40 ml de concentrat.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. Utilizați o tehnică aseptică pentru diluarea pemetrexed în vederea administrării prin perfuzie intravenoasă.
2. Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Accord. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita eliberarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed trebuie să fie diluat la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant și se administrează în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
4. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie din policlorură de vinil căptușite cu poliolefine.
5. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie examinate vizual pentru a se vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.
6. Soluțiile de pemetrexed sunt de unică utilizare. Orice cantitate de medicament neutilizată sau deșeu trebuie aruncată în conformitate cu normele locale.

Precauții pentru preparare și administrare:

Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundant pielea cu săpun și apă. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundant cu apă. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,

Spania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1071/004

EU/1/15/1071/005

EU/1/15/1071/006

EU/1/15/1071/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Accord 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Accord 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Accord 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pemetrexed Accord 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon cu pulbere conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu, aproximativ 11 mg.

Pemetrexed Accord 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon cu pulbere conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu, aproximativ 54 mg.

Pemetrexed Accord 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon cu pulbere conține pemetrexed 1000 mg (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu, aproximativ 108 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată albă spre galben deschis sau galben-verzui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign:

Pemetrexed Accord în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici:

Pemetrexed Accord în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al neoplasmului 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 Accord este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul neoplasmului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea

cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină (vezi pct. 5.1).

Pemetrexed Accord este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu neoplasm 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 și mod de administrare

Doze:

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

Pemetrexed Accord în asociere cu cisplatină

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

Pemetrexed Accord în monoterapie

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

Premedicație

Pentru a reduce incidența și severitatea reacțiilor cutanate, trebuie administrat un glucocorticoid cu o zi înainte, în ziua administrării de pemetrexed și 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, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să utilizeze zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B₁₂ se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

Monitorizare

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și număratoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: 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 $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (AST sau GOT) și alanin amino-transferaza (ALT sau GPT) trebuie să fie

≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, AST și 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 numărărilor hematologice sau pe maximul toxicității non-hematologice din ciclul precedent al terapiei.

Tratamentul poate fi amânat pentru a permite suficient timp de recuperare. În funcție de recuperare, dozele trebuie ajustate folosind ghidurile din Tabelele 1, 2 și 3, care se aplică pentru Pemetrexed Accord utilizată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Tabelul 1 – Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Accord (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină – toxicitate hematologică	
NAN minim $< 500/\text{mm}^3$ și trombocite minime $\geq 50000/\text{mm}^3$	75 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Accord cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$ indiferent de NAN minim	75 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Accord cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$ însoțit de sângerare ^a , indiferent de NAN minim	50 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Accord cât și pentru cisplatină).

^a Acest criteriu semnifică o sângerare de grad ≥ 2 conform definiției standard din Criteriile de Toxicitate Comună ale Institutului Național al Cancerului (*Common Toxicity Criteria - CTC*) (v2.0, NCI 1998).

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), Pemetrexed Accord 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 Accord (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate non-hematologică ^{a,b}		
	Doza de Pemetrexed Accord (mg/m^2)	Doza de cisplatină (mg/m^2)
Orice toxicitate de grad 3 sau 4, cu excepția 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 comune ale Institutului Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

^b Excluzând neurotoxicitatea

În cazul neurotoxicității, ajustarea recomandată a dozei de Pemetrexed Accord și de cisplatină este prezentată în Tabelul 3. Pacienții trebuie să întrerupă terapia dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

Tabelul 3 - Modificarea dozei pentru Pemetrexed Accord (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - neurotoxicitate		
Gradul CTC^a	Doza de Pemetrexed Accord (mg/m^2)	Doza de cisplatină (mg/m^2)
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 Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

Tratamentul cu Pemetrexed Accord 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.

Populații speciale

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

Copii și adolescenți:

Pemetrexed Accord nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici.

Pacienți cu insuficiență renală (formula standard Cockcroft și Gault sau rata filtrării glomerulare măsurate cu metoda clearance-ului plasmatic al Tc99m-DPTA)

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

Pacienți cu insuficiență hepatică: Nu au fost identificate relații între AST (GOT), ALT (GPT) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică, cum ar fi bilirubină $> 1,5$ ori limita superioară a valorii normale și/sau transaminaze $> 3,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul absenței metastazelor hepatice) sau $> 5,0$ ori limita superioară a valorii normale (în cazul prezenței metastazelor hepatice) nu au fost studiați în mod specific.

Mod de administrare:

Pemetrexed Accord este destinat utilizării intravenoase. Pemetrexed Accord trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Pentru precauții necesare în vederea manipulării sau administrării Pemetrexed Accord, vezi pct. 6.6.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea Pemetrexed Accord înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct.4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pemetrexed poate să deprime funcția măduvei osoase, cu manifestări ca: neutropenie, trombocitopenie și anemie (sau pancitopenie) (vezi pct. 4.8). De obicei mielosupresia este forma de toxicitate care impune scăderea dozei. Pacienții trebuie monitorizați pentru mielosupresie în cursul terapiei, iar pemetrexed nu trebuie administrat pacienților 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 și a numărului de trombocite și pe toxicitatea non-hematologică maximă observate în ciclul precedent (vezi pct. 4.2).

Atunci când a fost administrată suplimentarea vitaminică reprezentată de acid folic și vitamină B₁₂ s-au raportat toxicitate mai scăzută și reducerea toxicității hematologice și non-hematologice de grad 3/4 cum ar fi neutropenia, neutropenia febrilă și infecția cu neutropenie de grad 3/4. În consecință, toți pacienții tratați cu pemetrexed trebuie să fie instruiți să-și administreze acid folic și vitamina B₁₂, ca măsură profilactică de reducere a toxicității legate de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu un glucocorticoid, s-au raportat reacții cutanate. Tratamentul anterior cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să scadă incidența și severitatea reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.2).

A fost studiat un număr insuficient de pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min. În consecință, nu este recomandată utilizarea pemetrexed la pacienții cu clearance al creatininei < 45 ml/min (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de la 45 până la 79 ml/min) trebuie să evite să utilizeze un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS), cum ar fi ibuprofenul și acidul acetilsalicilic (> 1,3 g pe zi) timp de 2 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și timp de 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată care sunt eligibili pentru terapie cu pemetrexed, administrarea AINS cu timp de înjumătățire plasmatică lung trebuie întreruptă timp de cel puțin 5 zile înainte, în ziua administrării de pemetrexed și cel puțin 2 zile după aceea (vezi pct. 4.5).

Evenimente renale grave, inclusiv insuficiență renală acută, au fost raportate la pemetrexed atât în monoterapie cât și în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Mulți dintre pacienții la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc pentru dezvoltarea evenimentelor renale incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet zaharat preexistent. 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 colecțiilor lichidiene, cum ar fi revărsatele pleurale sau ascita, nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat la 31 de pacienți cu tumori solide și colecții lichidiene stabile, a arătat că nu există nicio diferență între concentrațiile plasmatice normalizate cu doza sau a valorilor clearance-ului pentru pemetrexed, în comparație cu pacienții care nu prezintă colecții lichidiene. Astfel, drenarea acestor colecții lichidiene înainte de administrarea pemetrexed trebuie luată în considerare, dar poate să nu fie necesară.

Datorită toxicității gastro-intestinale a pemetrexed administrat în asociere cu cisplatină a fost observată deshidratare severă. În consecință, pacienților trebuie să li se administreze tratament antiemetic adecvat și hidratare corespunzătoare înainte de și/sau după administrarea tratamentului.

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

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

Pemetrexed poate avea efecte genetice dăunătoare. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să nu procreze în cursul tratamentului și timp de până la 6 luni după acesta. Sunt recomandate măsuri contraceptive sau abținere. Datorită posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să determine infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere privind conservarea de spermă înainte de începerea tratamentului.

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze contracepție 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 pacienți care au efectuat radioterapie înaintea, în timpul sau după tratamentul cu pemetrexed. Trebuie acordată o atenție specială acestor pacienți și este necesară precauție în utilizarea altor medicamente radiosensibilizante.

La pacienții care au efectuat radioterapie cu câteva săptămâni sau ani înainte de tratamentul cu pemetrexed, au fost raportate cazuri de reapariție a leziunilor postiradiere.

Excipienți

Pemetrexed Accord 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe flacon, cu alte cuvinte, practic „nu conține sodiu”.

Pemetrexed Accord 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Pemetrexed Accord 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pemetrexed se elimină în principal nemodificat pe cale renală, prin secreție tubulară și în mai mică măsură prin filtrare glomerulară. Administrarea concomitentă a unor substanțe nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși cu platină, ciclosporină) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Aceste asocieri trebuie utilizate cu prudență. 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)) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Asocierea acestor medicamente cu pemetrexed trebuie făcută cu prudență.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicament antiinflamator nesteroidian (AINS, cum ar fi ibuprofenul > 1600 mg/zi) și acidul acetilsalicilic în doze mai mari ($\geq 1,3$ g zilnic) pot să scadă eliminarea pemetrexed și, în consecință, să crească frecvența reacțiilor adverse la pemetrexed. Prin urmare, la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), este necesară prudență atunci când se administrează doze mari de AINS sau acid acetilsalicilic în doze mai mari, în asociere cu pemetrexed.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară 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 și 2 zile după aceea (vezi pct. 4.4).

În absența datelor cu privire la interacțiunea potențială cu AINS cu timp de înjumătățire plasmatică mai îndelungat, ca piroxicam și rofecoxib, administrarea lor concomitentă cu pemetrexed, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, trebuie întreruptă timp de cel puțin 5 zile înainte, în ziua și cel puțin 2 zile după administrarea pemetrexed (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară administrarea concomitentă de AINS, pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitate, în special mielosupresie și 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 inhibiții semnificative

clinic a clearance-ului metabolic al medicamentului metabolizat de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxiceilor:

Datorită riscului trombotic crescut la pacienții cu neoplazii, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intra-individuală mare a statusului coagulării în cursul bolilor și posibilitatea interacțiunilor dintre anticoagulatele orale și chimioterapia antineoplazică necesită o intensificare a monitorizării INR (International Normalised Ratio), dacă se decide tratarea pacientului cu anticoagulate 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 excepția 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 prin boala lor de bază. Se va utiliza un vaccin inactivat, dacă este disponibil (poliomielită) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/Contracepția la femei și bărbați

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

Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive eficiente și să nu procreze în cursul și timp de până la 3 luni după acesta.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea pemetrexed la gravide, dar se suspectează că, similar altor antimetaboliți, pemetrexed determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pemetrexed nu trebuie utilizat în cursul sarcinii cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, după luarea atentă în considerare a necesităților mamei și a riscului pentru făt (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

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

Fertilitatea

Datorită posibilității ca tratamentul cu pemetrexed să producă infertilitate ireversibilă, bărbații sunt sfătuiți să solicite consiliere de specialitate pentru conservarea de spermă, înainte de începerea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pemetrexed Accord nu are nicio influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, s-a raportat că pemetrexed poate să determine oboseală. În consecință, pacienții trebuie avertizați să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje dacă apare această reacție.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cursul tratamentului cu pemetrexed, administrat atât în monoterapie, cât și în asociere, sunt: supresia medulară, manifestată prin anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie și toxicitatea gastrointestinală, manifestată prin anorexie, greață, vărsături, diaree, constipație, faringită, mucozită și stomatită. Alte reacții adverse includ toxicitatea renală, creșterea valorilor transaminazelor, alopecia, fatigabilitatea, deshidratarea, erupția cutanată, infecția/sepsisul și neuropatia. Rar, s-au înregistrat sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

Prezentarea tabelară a reacțiilor adverse

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

Reacțiile adverse la medicament sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe. Pentru clasificarea frecvenței s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente: $\geq 1/10$, frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$, rare: $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$, foarte rare: $< 1/10\ 000$ și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse la medicament de orice grad, indiferent de relația de cauzalitate, din studiile de înregistrare pivot: JMEI (PEMETREXED ACCORD comparativ cu docetaxel), JMDB (PEMETREXED ACCORD și cisplatină comparativ cu GEMZAR și cisplatină), JMCH (PEMETREXED ACCORD 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 și organe (MedRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție ^a Faringită	Sepsis ^b			Dermohipo dermită	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Scăderea hemoglobinei	Neutropenie febrilă Scăderea numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Șoc anafilactic		
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos		Tulburări ale gustului Neuropatie periferică motorie Neuropatie periferică senzitivă Amețeală	Accident vascular cerebral Accident vascular cerebral ischemic Hemoragii intracraniene			
Tulburări oculare		Conjunctivită Ochi uscați Secreție lacrimală crescută Keratoconjunctivită uscată Edem periorbital Afectare a suprafeței oculare				
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Angină pectorală Infarct miocardic Boală arterială coronariană			

Tulburări vasculare			Aritmie supraventriculară		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Ischemie periferică ^c Embolie pulmonară Pneumonie interstițială ^{b, d}		
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diaree Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie gastro-intestinală Perforație intestinală Esofagită Colită ^e		
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor alanin-aminotransferazei Creștere a valorilor aspartat-aminotransferazei		Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eritem multiform Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoli ză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulită Dermatită Eczemă Prurigo
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei sanguine ^e	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară			Diabet insipid nefrogen Necroză tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Pirexie Durere Edem Dureri toracice Inflamație a mucoaselor			
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamilttransferazei			

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen „recall”
^a cu și 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 la nivelul membrelor inferioare		

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Pemetrexed este un medicament antineoplazic, anti-folat multi-țintă, care acționează prin perturbarea unor procese metabolice cruciale folat-dependente, esențiale pentru replicarea celulară.

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

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pemetrexed la toate subgrupele de copii și adolescenți, în indicațiile 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 pacienți cu mezoteliom pleural malign fără chimioterapie anterioară, a arătat că pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au avut un avantaj în supraviețuirea mediană de 2,8 luni, semnificativ clinic, față de pacienții cărora nu li s-a administrat decât cisplatină.

În timpul studiului, în tratamentul pacienților a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic și vitamină B₁₂ pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a acestui studiu a fost efectuată la populația reprezentată de toți pacienții repartizați aleator într-unul din brațele de tratament cărora li s-a administrat medicamentul de studiu (randomizați și tratați). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienții cărora li s-a administrat suplimentare cu acid folic și vitamina B₁₂ pe întregul parcurs al studiului (pacienți cu suplimentare completă). Rezultatele acestor analize ale eficacității sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos:

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

Parametrul de eficacitate	Pacienți randomizați și tratați		Pacienți cu suplimentare completă	
	pemetrexed/ cisplatină (N= 226)	Cisplatină (N= 222)	pemetrexed/ cisplatină (N= 168)	Cisplatină (N= 163)
Supraviețuirea generală mediană (luni) (ÎI 95%)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Valoarea p Log Rank ^a	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni) (ÎI 95%)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,5)
Valoarea p Log Rank ^a	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni) (ÎI 95%)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Valoarea p Log Rank ^a	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns ^b (ÎI 95%)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Valoarea p, testul exact Fisher ^a	< 0,001		< 0,001	

Prescurtare: ÎI= interval de încredere

^a valoarea p se referă la comparația dintre brațele de tratament.

^b În brațul cu pemetrexed/cisplatină, randomizați și tratați (N = 225) și cu suplimentare completă (N = 167)

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

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

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, linia a doua de tratament:

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de faza 3 al pemetrexed versus docetaxel la pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (cancer pulmonar fără celule mici) local avansat sau metastazat, după chimioterapie anterioară, a evidențiat timpi de supraviețuire mediani de 8,3 luni la pacienții tratați cu pemetrexed (populația de tratat, n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (populația de tratat, n = 288). Chimioterapia anterioară nu a inclus pemetrexed. O analiză a impactului histologiei neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici asupra supraviețuirii generale a fost în favoarea pemetrexed față de docetaxel pentru alte histologii decât cele cu celule predominant scuamoase (n=399, 9,3 față de 8,0 luni, RR ajustat = 0,78; ÎI 95%=0,61-1,00, p=0,047) și a fost în favoarea docetaxel pentru carcinoamele cu histologie scuamoasă (n=172, 6,2 față de 7,4 luni, RR ajustat = 1,56; ÎI 95%=1,08-2,26, p=0,018). Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subgrupurilor histologice.

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

Tabelul 6. Eficacitatea pemetrexed comparativ cu docetaxel la populația ITT de tratat cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

	pemetrexed	Docetaxel
Timpul de supraviețuire (luni)	(n= 283)	(n= 288)
▪ Mediana (luni)	8,3	7,9
▪ ÎI 95% al mediane	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ RR	0,99	
▪ ÎI 95% al RR	(0,82 – 1,20)	
▪ Valoarea p de non-inferioritate (RR)	0,226	
Supraviețuirea fără progresie (luni)	(n= 283)	(n= 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ RR (ÎI 95%)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Timpul până la eșecul tratamentului (TET - luni)	(n= 283)	(n= 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RR (ÎI 95%)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Răspunsul (nr. calificați pt. evaluarea răspunsului)	(n= 264)	(n= 274)
▪ Rata de răspuns (%) (ÎI 95%)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Boală stabilă (%)	45,8	46,4

Prescurtări: ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; ITT = intenție de tratament (intention to treat); n = mărimea totală a populației.

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, prima linie de tratament:

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 care a evaluat pemetrexed plus cisplatină față de gemcitabină plus cisplatină la pacienți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV), care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie, a demonstrat că pemetrexed plus cisplatină (populația în intenție de tratament [ITT] n=862) a atins criteriul principal final de evaluare și a avut o eficacitate similară gemcitabinei plus cisplatină (ITT n=863) asupra supraviețuirii generale (risc relativ ajustat 0,94; ÎI 95% 0,84-1,05). Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1.

Analiza eficacității primare s-a bazat pe populația ITT. S-au efectuat, de asemenea, analize ale sensibilității criteriilor finale de evaluare a eficacității pentru populația care s-a calificat pentru protocolul studiului (protocol qualified, PQ). Analizele eficacității utilizând populația PQ sunt concordante cu analizele pentru populația ITT și susțin non-inferioritatea asocierii AC față de GC. Supraviețuirea fără progresie (SFP) și rata generală de răspuns au fost similare între brațele de tratament: SFP mediană a fost de 4,8 luni pentru pemetrexed plus cisplatină față de 5,1 luni pentru

gemcitabină plus cisplatină (risc relativ ajustat 1,04; ÎI 95% 0,94-1,15) și rata generală de răspuns a fost 30,6% (ÎI 95% 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2% (ÎI 95% 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parțial de către o evaluare independentă (400 din 1725 pacienți au fost selectați aleatoriu pentru evaluare). Analiza impactului histologiei NSCLC asupra supraviețuirii generale a demonstrat diferențe semnificative statistic asupra supraviețuirii în funcție de brațul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

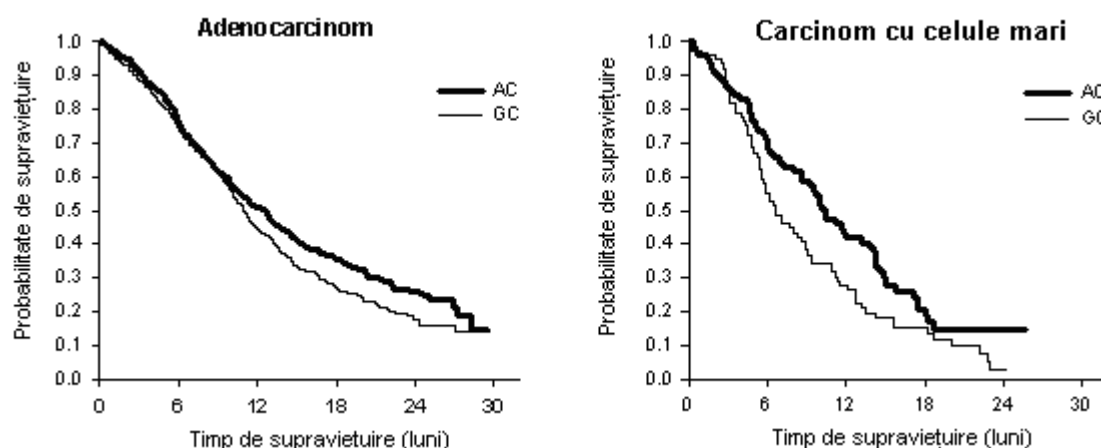
Tabelul 7. Eficacitatea pemetrexed + cisplatină comparativ cu gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – Populația ITT și subgrupurile histologice

Populația ITT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (ÎÎ 95%)				Risc relativ ajustat (RR) (ÎÎ 95%)	Superioritatea valorii p
	pemetrexed + cisplatină		Gemcitabină + cisplatină			
Populația ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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: ÎI = interval de încredere; ITT = intenție de tratament; N = număr total de pacienți.

^a Non-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 ($p < .001$).

Curba Kaplan Meier a supraviețuirii generale în funcție de tipul histologic



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

Pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au necesitat mai puține transfuzii (16,4% față de 28,9%, $p < 0.001$), transfuzii de masă eritocitară (16,1% față de 27,3%, $p < 0.001$) și transfuzii de masă trombocitară (1,8% față de 4,5%, $p = 0.002$). De asemenea, pacienții au necesitat mai puține administrări de eritropoietină/darbepoietină (10,4% față de 18,1%, $p < 0.001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% față de 6,1%, $p = 0.004$) și preparate pe bază de fier (4,3% față de 7,0%, $p = 0.021$).

Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, tratamentul de întreținere:

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de faza 3 (JMEN), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (best supportive care, BSC) (n = 441) cu cea a placebo plus BSC (n = 222) la pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat (stadiu IIIB) sau metastazat (stadiul IV) a căror afecțiune nu a progresat după 4 cicluri de tratament cu dublete de primă linie conținând cisplatină sau carboplatină în asociere cu gemcitabină, paclitaxel sau docetaxel. Nu a fost inclus tratamentul de primă linie cu dublet conținând pemetrexed. Toți pacienții incluși în acest studiu au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Pacienții au utilizat tratamentul de întreținere până când s-a reînstatat progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost determinate după finalizarea tratamentului de primă linie (de inducție), de la momentul randomizării. Pacienții au utilizat tratament de întreținere cu pemetrexed pentru o perioadă mediană de 5 cicluri și li s-a administrat placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3%) au utilizat ≥ 6 cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4%) au utilizat ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

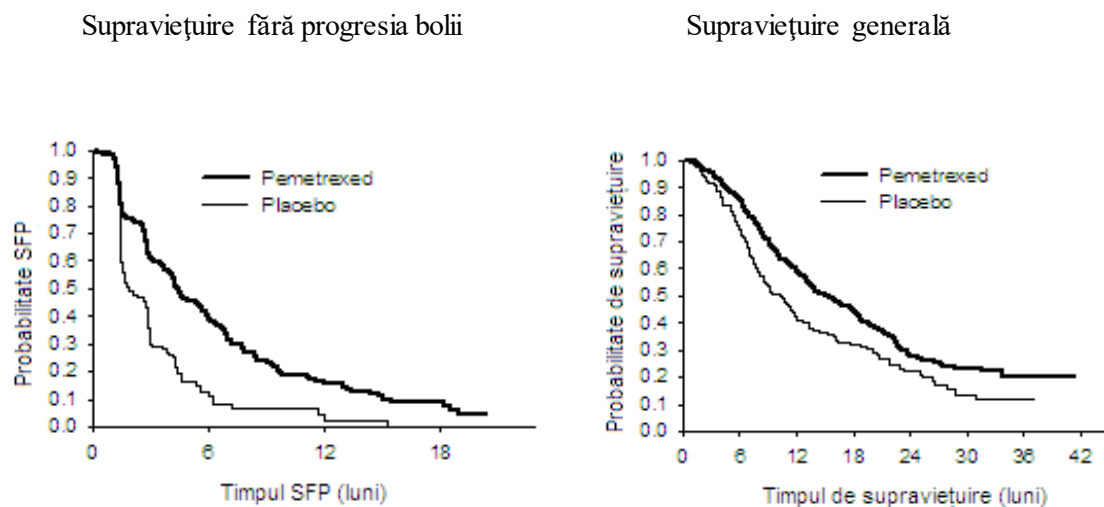
Studiul și-a atins obiectivul primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed față de cel la care s-a administrat placebo (n = 581, populație supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, ÎI 95%: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Evaluarea independentă a examinărilor computer-tomograf ale pacienților a confirmat datele obținute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a OS (overall survival, supraviețuire generală) pentru populația generală (n = 663) a fost de 13,4 luni pentru brațul de studiu cu pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,79 (ÎI 95%: 0,65-0,95, $p=0,01192$).

În concordanță cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență în eficacitate în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 430, populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru brațul cu pemetrexed și de 1,8 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,47, ÎI 95%: 0,37-0,60, $p=0,00001$). Valoarea mediană a supraviețuirii generale (OS) la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă (n = 481) a fost de 15,5 luni pentru brațul cu pemetrexed și de 10,3 luni pentru brațul cu placebo, risc relativ = 0,70, ÎI 95%: 0,56-0,88, $p=0,002$). Valoarea mediană a supraviețuirii generale (OS), incluzând faza de inducție, la pacienții cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă a fost de 18,6 luni pentru brațul pe pemetrexed și de 13,6 luni pentru placebo (risc relativ = 0,71, ÎI 95%: 0,56-0,88, $p=0,002$).

Rezultatele pe SFP și OS la pacienții cu histologie celulară scuamoasă a sugerat că pemetrexed nu are nici un avantaj față de placebo.

Nu s-au observat diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subtipurilor histologice.

JMEN: Curba Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP) și a supraviețuirii generale pemetrexed față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:



PARAMOUNT

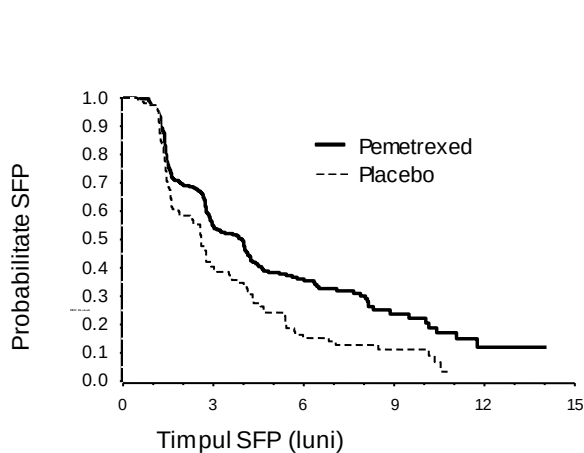
Studiul multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3(PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed plus cea mai bună asistență suportivă (n=359) cu placebo plus cea mai bună asistență suportivă (n=180) la pacienți cu NSCLC local avansat (Stadiu 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 pacienți tratați cu pemetrexed în asociere cu inducție cu cisplatină, 539 de pacienți au fost repartizați randomizat să li se administreze tratamentul de întreținere cu pemetrexed sau placebo. Dintre pacienții repartizați randomizat 44,9 % au avut un răspuns complet /parțial și 51,9 % au înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu pemetrexed și cisplatină. Pacienții repartizați randomizat la tratamentul de întreținere a fost necesar să fi avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Timpul median de la inițierea tratamentului cu pemetrexed în asociere cu inducție cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreținere a fost de 2,96 luni atât pe brațul pemetrexed cât și pe brațul tratat cu placebo. Pacienții repartizați randomizat au utilizat tratament de întreținere până la progresia bolii. Eficacitatea și siguranța au fost măsurate de la momentul repartizării randomizate, adică după finalizarea tratamentului de primă linie (inducție). Pacienții cărora li s-au administrat, în medie, 4 cicluri de tratament de întreținere cu pemetrexed și 4 cicluri cu placebo. Un total de 169 pacienți (47,1 %) a finalizat ≥ 6 cicluri de întreținere cu pemetrexed reprezentând cel puțin 10 cicluri totale de pemetrexed.

Studiul a îndeplinit obiectivul primar și a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP pe brațul cu pemetrexed față de brațul cu placebo (n= 472, populație revizuită independent ; respectiv mediana la 3,9 și 2,6 luni) (rata de risc= 0,64, 95% CI=0,51-0,81, p=0,0002). Analiza independentă a tomografiilor pacienților a confirmat rezultatele evaluării SFP făcută de investigatori. La pacienții repartizați randomizat, SFP medie evaluată de investigator, măsurată de la începerea tratamentului de prima linie constând în inducție cu pemetrexed plus cisplatină, a fost de 6,9 luni pentru brațul cu pemetrexed și 5,6 luni pentru brațul cu placebo (rata de risc= 0,59% 95% CI=0,47-0,74).

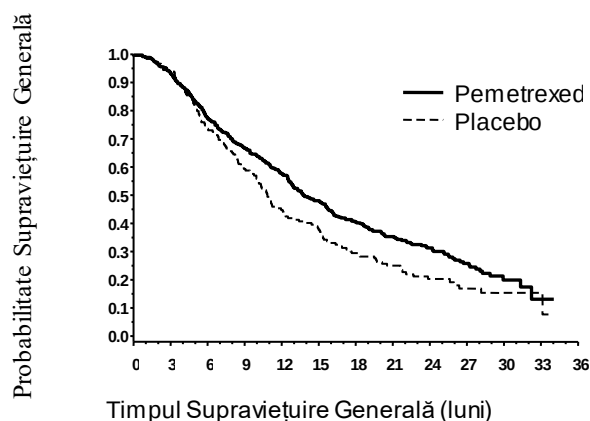
Ulterior inducției prin asociere pemetrexed cu cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost statistic superior față de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni versus 11,0 luni, rata de risc=0,78 , 95%CI=0,64-0,96, p=0,0195). La momentul acestei analize preliminare a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienții din grupul tratat cu pemetrexed față 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, reacția la inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate SG și SFP. Ratele de supraviețuire de 1 an și 2 ani pentru pacienții tratați cu pemetrexed au fost de 58% respectiv 32 % comparativ cu 45% și 21 % pentru pacienții la care s-a administrat placebo. De la începutul terapiei de inducție de primă linie cu pemetrexed și cisplatină, mediana SG a pacienților a fost 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed și 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc=0,78 , 95%CI=0,64-0,96). Procentul de pacienți la care s-a administrat tratament ulterior studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed și 71,7% pentru placebo.

PARAMOUNT: Analiza Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) la continuarea a pemetrexed în menținere față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cu histologie predominant scuamoasă (măsurată de la randomizare).

Supraviețuire fără progresie



Supraviețuire generală



Profilurile de siguranță în tratamentul de întreținere cu pemetrexed din cele două studii JMEN și PARAMOUNT au fost similare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea în monoterapie au fost evaluate la 426 pacienți 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 distribuție la starea de echilibru de 9 l/m². Studiile *in vitro* arată că pemetrexed se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 81%. Legarea nu a fost afectată considerabil în cazul insuficienței 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 înjumătățire plasmatică prin eliminare este 3,5 ore la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei 90 ml/min). Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată, 19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul curelor terapeutice multiple.

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influențate de administrarea concomitentă de cisplatină. Suplimentarea orală cu acid folic și intramusculară cu vitamina B₁₂ nu afectează farmacocinetica pemetrexed.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea pemetrexed la femele gestante de șoarece a determinat viabilitate fetală scăzută, greutate fetală scăzută, osificare incompletă a unor structuri scheletice și despicături ale palatului dur.

Administrarea pemetrexed la șoareci masculi a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere caracterizată prin rată redusă a fertilității și 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 proprietăți mutagene nici la testul *in vitro* al aberațiilor cromozomiale în celulele ovariene de hamster chinezesc și nici la testul Ames. Testul micronucleilor *in vivo* la șoarece a demonstrat că pemetrexed este clastogen.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului) Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenții care conțin calciu, incluzând soluția Ringer lactat și soluția Ringer. În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis:

3 ani

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă:

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite și soluției perfuzabile de pemetrexed utilizate, au fost demonstrate pentru 24 ore la 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pemetrexed Accord 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri, cu capsă flip-off de culoare mov deschis, conținând pemetrexed 100 mg.

Cutie cu 1 flacon.

Pemetrexed Accord 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri, cu capsă flip-off de culoare albastru regal, conținând pemetrexed 500 mg.

Cutie cu 1 flacon.

Pemetrexed Accord 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri, cu capsă flip-off de culoare albastru regal, conținând pemetrexed 1000 mg.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. Utilizați o tehnică aseptică pentru reconstituirea și diluarea ulterioară în vederea administrării prin perfuzie intravenoasă.
2. Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Accord. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita eliberarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Pentru un flacon de 100 mg, reconstituirea se face cu 4,2 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluție ce conține pemetrexed 25 mg/ml.

Pentru un flacon de 500 mg, reconstituirea se face cu 20 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluție ce conține pemetrexed 25 mg/ml.

Pentru un flacon de 1000 mg, reconstituirea se face cu 40 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fără conservant, rezultând o soluție ce conține pemetrexed 25 mg/ml.

Se rotește ușor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluția rezultată este limpede și este incoloră până la galbenă sau verde-gălbuie fără ca acest lucru să afecteze calitatea produsului. pH-ul soluției reconstituite este între 6,6 și 7,8. **Este necesară diluarea în continuare.**
4. Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed reconstituită trebuie să fie diluat în continuare la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant și se administrează în perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
5. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate în conformitate cu instrucțiunile de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și pungile de perfuzie din policlorură de vinil căptușite cu poliolefine.
6. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie examinate vizual pentru a se vedea dacă sunt particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.

7. Soluțiile de pemetrexed sunt de unică utilizare. Orice cantitate de medicament neutilizată sau deșeu trebuie aruncată în conformitate cu normele locale.

Precauții pentru preparare și administrare:

Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundant pielea cu săpun și apă. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundant cu apă. Pemetrexed nu produce vezicule. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1071/001
EU/1/15/1071/002
EU/1/15/1071/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 ianuarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 octombrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spania*

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Grecia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

* Acest loc de eliberare a seriei este valabil exclusiv pentru Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg/1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Accord 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Un ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent cu pemetrexed 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric, L-metionină, monotioglicerol, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, concentrat, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru mai multe informații.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

1 flacon

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

850 mg/34 ml

1000 mg/40 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.

Administrare intravenoasă după diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C..

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației 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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE FLACON

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

Pemetrexed Accord 25 mg/ml concentrat steril

pemetrexed

Administrare i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**ETICHETA DE PE FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Accord 25 mg/ml concentrat steril
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent cu pemetrexed 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric, L-metionină, monotioglicerol, hidroxid de sodiu, acid clorhidric concentrat, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C..

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Accord 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Un flacon conține 100 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire (vezi prospectul) fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu (vezi prospectul pentru mai multe informații).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

CITOTOXIC

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1071/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

19. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

20. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

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

Pemetrexed Accord 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Accord 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Un flacon conține 500 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire (vezi prospectul) fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu (vezi prospectul pentru mai multe informații).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

CITOTOXIC

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1071/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației 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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Accord 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

CITOTOXIC

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Accord 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Un flacon conține 1000 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire (vezi prospectul) fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu (vezi prospectul pentru mai multe informații).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

CITOTOXIC

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1071/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației 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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Accord 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

CITOTOXIC

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1071/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE
--

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Pemetrexed Accord 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pemetrexed

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a utiliza acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Pemetrexed Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pemetrexed Accord
3. Cum să utilizați Pemetrexed Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pemetrexed Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pemetrexed Accord și pentru ce se utilizează

Pemetrexed Accord este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

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

Pemetrexed Accord este, utilizat ca tratament de primă intenție în asociere cu cisplatină, la pacienții cu cancer pulmonar în stadiu avansat.

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pemetrexed Accord

Nu utilizați Pemetrexed Accord:

dacă sunteți alergic la pemetrexed sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

dacă alăptați; trebuie să întrerupeți alăptarea pe durata tratamentului cu Pemetrexed Accord.

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Pemetrexed Accord.

Dacă aveți sau ați avut vreodată probleme cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul spitalului, pentru că s-ar putea să nu se poată să vi se administreze Pemetrexed Accord. Înaintea fiecărei perfuzii vi se vor recolta probe de sânge pentru a se evalua dacă funcția rinichilor și ficatului este satisfăcătoare și pentru a verifica dacă aveți suficiente celule sanguine pentru a vi se administra Pemetrexed Accord. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau amânarea tratamentului în funcție de starea dumneavoastră generală și în cazul în care numărul de celule din sânge este prea scăzut. Dacă vi se administrează și cisplatină, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți hidratat(ă) corespunzător și dacă primiți tratament corespunzător înainte și după cisplatină, pentru prevenirea vărsăturilor.

Dacă ați făcut sau faceți radioterapie, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, deoarece cu Pemetrexed Accord poate apare o reacție postiradiere timpurie sau întârziată.

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

Dacă aveți o boală de inimă sau ați avut în trecut o boală de inimă, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

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

Copii și adolescenți

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

Pemetrexed Accord împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați orice medicament pentru dureri sau inflamații (umflături), cum ar fi medicamentele denumite „medicamente antiinflamatoare nesteroidiene” (AINS), inclusiv medicamentele eliberate fără prescripție medicală (cum ar fi ibuprofenul). Există mai multe tipuri de AINS cu durată de acțiune diferite. În funcție de data planificată a perfuziei dumneavoastră cu Pemetrexed Accord și/sau în funcție de starea funcției dumneavoastră renale, este necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande medicamentele pe care puteți să le luați și când puteți să le luați. Dacă nu sunteți sigur(ă), întrebați-vă medicul sau farmacistul dacă vreunul din medicamentele dumneavoastră este un AINS.

Vă rugăm să spuneți 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 spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. În cursul sarcinii, utilizarea Pemetrexed Accord trebuie evitată. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării Pemetrexed Accord în cursul sarcinii. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în cursul tratamentului cu Pemetrexed Accord și în următoarele 6 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă în cursul tratamentului cu Pemetrexed Accord.

Fertilitatea

Bărbații sunt sfătuiți ca pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Accord să nu procreeze și de aceea trebuie utilizate metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Accord. Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă doriți să procreați pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului. Pemetrexed Accord vă poate afecta abilitatea de procreare. Solicitați consiliere medicului dumneavoastră cu privire la modalitățile de conservare a spermei înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pemetrexed Accord poate produce senzație de oboseală. Fiți atent(ă) atunci când conduceți un vehicul sau când folosiți utilaje.

Pemetrexed Accord conține sodiu

Doza zilnică maximă recomandată din acest medicament conține sodiu 304 mg (cantitate prezentă în sarea de masă). Această cantitate este echivalentă cu 15,2 % din doza de sodiu zilnică maximă recomandată pentru un adult.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă aveți nevoie de Pemetrexed Accord zilnic pentru o perioadă de timp prelungită, în special dacă vi s-a recomandat un regim alimentar cu conținut scăzut de sare.

3. Cum să utilizați Pemetrexed Accord

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza de Pemetrexed Accord este 500 miligrame pentru fiecare metru pătrat de suprafață a corpului dumneavoastră. Înălțimea și greutatea vă vor fi măsurate pentru a obține aria suprafeței corpului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va folosi această arie a suprafeței corpului pentru a calcula doza potrivită pentru dumneavoastră. Această doză poate să fie modificată sau tratamentul poate să fie amânat, în funcție de numărul de celule din sânge și în funcție de starea dumneavoastră generală.

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

Dacă se utilizează Pemetrexed Accord în asociere cu cisplatină:

Medicul sau farmacistul spitalului vor calcula doza de care aveți nevoie, pe baza înălțimii și greutateii dumneavoastră. Cisplatina se administrează tot în perfuzie intravenoasă, la aproximativ 30 minute după terminarea perfuziei cu Pemetrexed Accord. Perfuzia de cisplatină va dura aproximativ 2 ore.

Perfuzia se face în mod obișnuit 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 luați în ziua dinainte, în ziua administrării Pemetrexed Accord și o zi după aceea. Acest medicament vă este prescris pentru a reduce frecvența și severitatea reacțiilor cutanate pe care le puteți avea în cursul tratamentului împotriva cancerului.

Suplimentarea cu vitamine: medicul dumneavoastră vă va prescrie acid folic oral (o vitamină) sau multivitamine care conțin acid folic (350 până la 1000 micrograme) pe care trebuie să le luați o dată pe zi pe tot parcursul tratamentului cu Pemetrexed Accord. Trebuie să luați cel puțin 5 doze în cursul celor 7 zile dinaintea primei doze de Pemetrexed Accord. Trebuie să continuați să luați acid folic timp de 21 zile după ultima doză de Pemetrexed Accord. De asemenea, vă va fi administrată și o injecție cu vitamină B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna dinaintea administrării Pemetrexed Accord și apoi la aproximativ câte 9 săptămâni (corespunzând la aproximativ 3 serii de tratament cu Pemetrexed

Accord). Vitamina B₁₂ și acidul folic vi se administrează pentru a reduce eventualele efecte toxice ale tratamentului împotriva cancerului.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare din fenomenele următoare:

- Febră sau infecție (respectiv, frecvent sau foarte frecvent): dacă faceți temperatură de 38°C sau mai mare, transpirați sau prezentați orice alte semne de infecție (deoarece ați putea să aveți mai puține globule albe în sânge decât este normal, ceea ce este foarte frecvent). Infecția (sepsisul) poate fi severă și poate duce la deces.
- Dacă începeți să simțiți dureri toracice (frecvent) sau să aveți bătăi rapide ale inimii (mai puțin frecvent).
- Dacă aveți dureri, roșeață, umflături sau afte în gură (foarte frecvent).
- Reacție alergică: dacă vă apar erupții trecătoare pe piele (foarte frecvent)/senzații de arsură sau de înțepături (frecvent) sau febră (frecvent). Rareori, reacțiile de la nivelul pielii pot fi severe și pot duce la deces. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă la nivelul pielii aveți o erupție severă, mâncărimi sau dacă apar vezicule (sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică).
- Dacă aveți senzație de oboseală sau slăbiciune, dacă vi se îngreunează rapid respirația, sunteți palid(ă) (deoarece ați putea să aveți mai puțină hemoglobină decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
- Dacă aveți sângerări din gingii, nas sau gură sau în caz de orice alte sângerări care nu se opresc, urină roșie sau roz, vântăți neașteptate (deoarece ați putea să aveți mai puține plachete sanguine decât este normal, ceea ce este frecvent).
- Dacă aveți brusc senzație de lipsă de aer, durere intensă în piept sau tuse cu sânge (mai puțin frecvent) (poate indica un cheag în vasele de sânge ale plămânilor)

Alte reacții adverse ale Pemetrexed Accord pot fi:

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

Infecție

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

Greață

Erupții trecătoare pe piele

Exfolierea pielii

Rezultate anormale ale analizelor de sânge care arată scăderea funcției rinichilor

Fatigabilitate (oboseală)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Infecții ale sângelui

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

Număr scăzut de plachete sangvine

Reacție alergică
 Deshidratare
 Modificări ale gustului
 Deteriorarea nervilor motorii care poate determina slăbiciune musculară și atrofie (subțiere) primară la nivelul brațelor și picioarelor
 Deteriorarea nervilor senzoriali care poate 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 pupilei)
 Umflarea pleoapelor
 Boală a ochilor cu uscăciune, lăcrimare, iritare și/sau durere
 Insuficiență cardiacă (boală care afectează puterea de pompare a mușchilor inimii)
 Ritm neregulat de bătaie al inimii
 Indigestie
 Constipație 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
 Insuficiență renală
 Reducerea funcționării rinichilor
 Febră
 Durere
 Lichid în exces în țesuturi, determinând apariția umflăturilor
 Durere în piept
 Inflamația și ulcerarea mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Scăderea numărului de globule roșii, globule albe și plachete sangvine
 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)
 Atac de cord
 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
 Inflamația mucoasei esofagului
 Inflamația mucoasei intestinului gros, care poate fi însoțită de sângerări intestinale sau rectale (observate numai în asociere cu cistită)
 Inflamație, edem, eritem și eroziunea mucoasei esofagului ca urmare a radioterapiei
 Inflamație pulmonară ca urmare a radioterapiei

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Distrugerea globulelor roșii
 Șoc anafilactic (reacție alergică severă)

Boala inflamatorie a ficatului

Roșeața pielii

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

Foarte rare (afectează până la 1 din 10 000 de persoane)

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)

Necroliză 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, vezicule și eroziuni și cicatrizarea pielii

Roșeață, durere și umflare în principal a membrelor inferioare

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

Inflamația pielii (dermatită)

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

Pete pe piele, cu prurit intens

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Formă de diabet cauzată în principal de patologia rinichilor

Afecțiune a rinichilor care implică moartea celulelor epiteliale tubulare ce alcătuiesc tubulii renali

Este posibil să aveți unele dintre aceste simptome și/sau afecțiuni. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră imediat ce observați oricare dintre aceste reacții adverse.

Dacă vă îngrijorează una sau mai multe reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră.

Raportare a reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pemetrexed Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A se păstra la temperaturi sub 25°C..

Soluția perfuzabilă: Medicamentul trebuie utilizat imediat. Atunci când este preparat în conformitate cu instrucțiunile, stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile de pemetrexed a fost demonstrată pentru 72 ore la temperatura camerei.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

Acest medicament este exclusiv de unică utilizare. 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. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pemetrexed Accord

Substanța activă este pemetrexed. Un ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 25 mg.

Un flacon de 4 ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 100 mg.

Un flacon de 20 ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat 500 miligrame hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 500 mg.

Un flacon 34 ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 850 mg.

Un flacon de 40 ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed de 1000 mg.

Un flacon de 40 ml de concentrat conține pemetrexed disodic hemipentahidrat echivalent unei cantități de pemetrexed 1000 mg.

Celelalte componente sunt acid citric, L-metionină, monotioglicerol, hidroxid de sodiu, acid clorhidric concentrat și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2, „Pemetrexed Accord conține sodiu”).

Cum arată Pemetrexed Accord și conținutul ambalajului

Pemetrexed Accord este un concentrat pentru soluție perfuzabilă, aflat într-un flacon. Este o soluție limpede, incoloră până la galben deschis.

Fiecare cutie de Pemetrexed Accord conține un flacon cu 4 ml, 20 ml, 34 ml sau 40 ml de concentrat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spania

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, 32009,

Grecia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Instrucțiuni de utilizare, manipulare și îndepărtare.

1. Utilizați o tehnică aseptică în cursul diluării pemetrexed pentru administrare în perfuzie intravenoasă.
2. Calculați doza și numărul de flacoane de Pemetrexed Accord care sunt necesare. Fiecare flacon conține un exces de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed trebuie diluat până la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, și administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
4. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate conform instrucțiunilor de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și sacii de perfuzie din policlorură de vinil captonați cu poliolefine. Pemetrexed este incompatibil cu soluțiile ce conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția Ringer.
5. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule și modificări de culoare. A nu se administra dacă se observă particule.
6. Soluțiile de pemetrexed sunt de unică utilizare. Orice produs neutilizat sau orice deșeu trebuie îndepărtat în conformitate cu reglementările locale.

Păstrare

Stabilitatea fizico-chimică în uz a soluțiilor de pemetrexed perfuzabile a fost demonstrată pentru 72 de ore la temperatura de 20 °C până la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului, și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Precauții pentru preparare și administrare: Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundant pielea cu săpun și apă. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundant cu apă. Pemetrexed nu produce flictene. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor medicamente care nu produc flictene.

Prospect: Informații pentru utilizator

Pemetrexed Accord 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Accord 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Accord 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a utiliza acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Pemetrexed Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pemetrexed Accord
3. Cum să utilizați Pemetrexed Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pemetrexed Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pemetrexed Accord și pentru ce se utilizează

Pemetrexed Accord este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

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

Pemetrexed Accord este, utilizat ca tratament de primă intenție în asociere cu cisplatină, la pacienții cu cancer pulmonar în stadiu avansat.

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pemetrexed Accord

Nu utilizați Pemetrexed Accord:

- dacă sunteți alergic la pemetrexed sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă alăptați; trebuie să întrerupeți alăptarea pe durata tratamentului cu Pemetrexed Accord.
- dacă vi s-a administrat recent sau vi se va administra în curând un vaccin împotriva febrei galbene.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Pemetrexed Accord.

Dacă aveți sau ați avut vreodată probleme cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul spitalului, pentru că s-ar putea să nu se poată să vi se administreze Pemetrexed Accord. Înaintea fiecărei perfuzii vi se vor recolta probe de sânge pentru a se evalua dacă funcția rinichilor și ficatului este satisfăcătoare și pentru a verifica dacă aveți suficiente celule sanguine pentru a vi se administra Pemetrexed Accord. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau amânarea tratamentului în funcție de starea dumneavoastră generală și în cazul în care numărul de celule din sânge este prea scăzut. Dacă vi se administrează și cisplatină, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți hidratat(ă) corespunzător și dacă primiți tratament corespunzător înainte și după cisplatină, pentru prevenirea vărsăturilor.

Dacă ați făcut sau faceți radioterapie, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, deoarece cu Pemetrexed Accord poate apare o reacție postiradiere timpurie sau întârziată.

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

Dacă aveți o boală de inimă sau ați avut în trecut o boală de inimă, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

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

Copii și adolescenți

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

Pemetrexed Accord împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați orice medicament pentru dureri sau inflamații (umflături), cum ar fi medicamentele denumite „antiinflamatoare nesteroidiene” (AINS), inclusiv medicamentele eliberate fără prescripție medicală (cum ar fi ibuprofenul). Există mai multe tipuri de AINS cu durată de acțiune diferite. În funcție de data planificată a perfuziei dumneavoastră cu Pemetrexed Accord și/sau în funcție de starea funcției dumneavoastră renale, este necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande medicamentele pe care puteți să le luați și când puteți să le luați. Dacă nu sunteți sigur(ă), întrebați-vă medicul sau farmacistul dacă vreunul din medicamentele dumneavoastră este un AINS.

Vă rugăm să spuneți 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 spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. În cursul sarcinii, utilizarea Pemetrexed Accord trebuie evitată. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării Pemetrexed Accord în cursul sarcinii. Femeile trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în cursul tratamentului cu Pemetrexed Accord și în următoarele 6 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.
Alăptarea trebuie întreruptă în cursul tratamentului cu Pemetrexed Accord.

Fertilitatea

Bărbații sunt sfătuiți ca pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Accord să nu procreeze și de aceea trebuie utilizate metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Accord. Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă doriți să procreați pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului. Pemetrexed Accord vă poate afecta abilitatea de procreare. Solicitați consiliere medicului dumneavoastră cu privire la modalitățile de conservare a spermei înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pemetrexed Accord poate produce senzație de oboseală. Fiți atent(ă) atunci când conduceți un vehicul sau când folosiți utilaje.

Pemetrexed Accord conține sodiu

Pemetrexed Accord 100 mg conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu pe flacon, cu alte cuvinte, practic „nu conține sodiu”.

Fiecare flacon de Pemetrexed Accord 500 mg conține 54 mg de sodiu (componenta principală a sării de masă). Această cantitate este echivalentă cu 2,7 % din aportul alimentar de sodiu zilnic maxim recomandat pentru un adult.

Fiecare flacon de Pemetrexed Accord 1000 mg conține 108 mg de sodiu (componenta principală a sării de masă). Această cantitate este echivalentă cu 5,4 % din doza de sodiu zilnică maximă recomandată pentru un adult.

3. Cum să utilizați Pemetrexed Accord

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza de Pemetrexed Accord este 500 miligrame pentru fiecare metru pătrat de suprafață a corpului dumneavoastră. Înălțimea și greutatea vă vor fi măsurate pentru a obține aria suprafeței corpului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va folosi această arie a suprafeței corpului pentru a calcula doza potrivită pentru dumneavoastră. Această doză poate să fie modificată sau tratamentul poate să fie amânat, în funcție de numărul de celule din sânge și în funcție 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 Accord cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

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

Dacă se utilizează Pemetrexed Accord în asociere cu cisplatină:

Medicul sau farmacistul spitalului vor calcula doza de care aveți nevoie, pe baza înălțimii și greutății dumneavoastră. Cisplatina se administrează tot în perfuzie intravenoasă, la aproximativ 30 minute după terminarea perfuziei cu Pemetrexed Accord. Perfuzia de cisplatină va dura aproximativ 2 ore.

Perfuzia se face în mod obișnuit 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 luați în ziua dinainte, în ziua administrării Pemetrexed Accord și o zi după aceea. Acest medicament vă este prescris pentru a reduce frecvența și severitatea reacțiilor cutanate pe care le puteți avea în cursul tratamentului împotriva cancerului.

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

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare din fenomenele următoare:

- Febră sau infecție (respectiv, frecvent sau foarte frecvent): dacă faceți temperatură de 38°C sau mai mare, transpirați sau prezentați orice alte semne de infecție (deoarece ați putea să aveți mai puține globule albe în sânge decât este normal, ceea ce este foarte frecvent). Infecția (sepsisul) poate fi severă și poate duce la deces.
- Dacă începeți să simțiți dureri toracice (frecvent) sau să aveți bătăi rapide ale inimii (mai puțin frecvent).
- Dacă aveți dureri, roșeață, umflături sau afte în gură (foarte frecvent).
- Reacție alergică: dacă vă apar erupții trecătoare pe piele (foarte frecvent)/senzații de arsură sau de înțepături (frecvent) sau febră (frecvent). Rareori, reacțiile de la nivelul pielii pot fi severe și pot duce la deces. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă la nivelul pielii aveți o erupție severă, mâncărimi sau dacă apar vezicule (sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică).
- Dacă aveți senzație de oboseală sau slăbiciune, dacă vi se îngreunează rapid respirația, sunteți palid(ă) (deoarece ați putea să aveți mai puțină hemoglobină decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
- Dacă aveți sângerări din gingii, nas sau gură sau în caz de orice alte sângerări care nu se opresc, urină roșie sau roz, vânătași neașteptate (deoarece ați putea să aveți mai puține plachete sanguine decât este normal, ceea ce este frecvent).
- Dacă aveți brusc senzație de lipsă de aer, durere intensă în piept sau tuse cu sânge (mai puțin frecvent) (poate indica un cheag în vasele de sânge ale plămânilor)

Alte reacții adverse ale Pemetrexed Accord pot fi:

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

Infecție

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

Greață

Erupții trecătoare pe piele

Exfolierea pielii
Rezultate anormale ale analizelor de sânge care arată scăderea funcției rinichilor
Fatigabilitate (oboseală)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Infecții ale sângelui
Febră însoțită de scăderea numărului de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)
Număr scăzut de plachete sangvine
Reacție alergică
Deshidratare
Modificări ale gustului
Deteriorarea nervilor motorii care poate determina slăbiciune musculară și atrofie (subțiere) primară la nivelul brațelor și picioarelor
Deteriorarea nervilor senzoriali care poate 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 pupilei)
Umflarea pleoapelor
Boală a ochilor cu uscăciune, lăcrimare, iritare și/sau durere
Insuficiență cardiacă (boală care afectează puterea de pompare a mușchilor inimii)
Ritm neregulat de bătaie al inimii
Indigestie
Constipație
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
Insuficiență renală
Reducerea funcționării rinichilor
Febră
Durere
Lichid în exces în țesuturi, determinând apariția umflăturilor
Durere în piept
Inflamația și ulcerarea mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Scăderea numărului de globule roșii, globule albe și plachete sangvine
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)
Atac de cord
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

Inflamația mucoasei esofagului
Inflamația mucoasei intestinului gros, care poate fi însoțită de sângerări intestinale sau rectale (observate numai în asociere cu cisplatină)
Inflamație, edem, eritem și eroziunea mucoasei esofagului ca urmare a radioterapiei
Inflamație pulmonară ca urmare a radioterapiei

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Distrugerea globulelor roșii
Șoc anafilactic (reacție alergică severă)
Boala inflamatorie a ficatului
Roșeața pielii
Erupție trecătoare pe piele care apare la nivelul zonelor de piele care au fost expuse anterior radioterapiei

Foarte rare (afectează până la 1 din 10 000 de persoane)

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)
Necroză 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, vezicule și eroziuni și cicatrizarea pielii
Roșeață, durere și umflare în principal a membrilor inferioare
Inflamația pielii și a stratului de grăsime de sub piele (pseudocelulită)
Inflamația pielii (dermatită)
Pielea devine inflamată, cu prurit, roșie, crăpată și aspră
Pete pe piele, cu prurit intens

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Formă de diabet cauzată în principal de patologia rinichilor
Afecțiune a rinichilor care implică moartea celulelor epiteliale tubulare ce alcătuiesc tubulii renali

S-ar putea să aveți oricare dintre aceste simptome și/sau afecțiuni. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră imediat ce observați oricare dintre aceste reacții adverse.

Dacă vă îngrijorează una sau mai multe reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră.

Raportare a reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pemetrexed Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă: Medicamentul trebuie utilizat imediat. Atunci când este preparat în conformitate cu instrucțiunile, stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite și a soluției perfuzabile de pemetrexed au fost demonstrate pentru 24 ore la temperatură de refrigerare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

Acest medicament este exclusiv de unică utilizare. 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. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pemetrexed Accord

Substanța activă este pemetrexed.

Pemetrexed Accord 100 mg: Un flacon cu pulbere conține pemetrexed 100 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Pemetrexed Accord 500 mg: Un flacon cu pulbere conține pemetrexed 500 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

Pemetrexed Accord 1000 mg: Un flacon cu pulbere conține pemetrexed 1000 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat).

După reconstituire, soluția conține 25 mg/ml de pemetrexed. Înainte de administrare, este necesară diluarea în continuare de către personalul sanitar.

Celelalte componente sunt manitol, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (vezi pct. 2, „Pemetrexed Accord conține sodiu”).

Cum arată Pemetrexed Accord și conținutul ambalajului

Pemetrexed Accord este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, aflată într-un flacon. Este o pulbere liofilizată albă spre galben deschis sau verde-gălbui.

Fiecare cutie de Pemetrexed Accord conține un flacon de Pemetrexed Accord.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, 32009,

Grecia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Instrucțiuni de utilizare, manipulare și îndepărtare.

1. Utilizați o tehnică aseptică în cursul reconstituirii și diluării în continuare a pemetrexed pentru administrare în perfuzie intravenoasă.
2. Calculați doza și numărul de flacoane de Pemetrexed Accord care sunt necesare. Fiecare flacon conține un exces de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Pemetrexed Accord 100 mg:
Reconstituiți fiecare flacon de 100 mg cu 4,2 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, rezultând o soluție de pemetrexed 25 mg/ml.
Pemetrexed Accord 500 mg:
Reconstituiți fiecare flacon de 500 mg cu 20 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, rezultând o soluție de pemetrexed 25 mg/ml.
Pemetrexed Accord 1000 mg:
Reconstituiți fiecare flacon de 1000 mg cu 40 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, rezultând o soluție de pemetrexed 25 mg/ml.
Rotiți ușor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluția rezultată este limpede și incoloră până la galbenă sau verde-gălbui, fără ca acest fapt să afecteze negativ calitatea produsului. pH-ul soluției reconstituite este între 6,6 și 7,8. **Este necesară diluarea în continuare.**
4. Volumul corespunzător de soluție de pemetrexed reconstituită trebuie diluat în continuare până la 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), fără conservant, și administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute.
5. Soluțiile perfuzabile de pemetrexed preparate conform instrucțiunilor de mai sus sunt compatibile cu seturile de administrare și sacii de perfuzie din policlorură de vinil captonați cu poliolefine. Pemetrexed este incompatibil cu soluțiile ce conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția Ringer.
6. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule și modificări de culoare. A nu se administra dacă se observă particule.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt de unică utilizare. Orice produs neutilizat sau orice deșeu trebuie îndepărtat în conformitate cu reglementările locale.

Păstrare

Stabilitatea fizico-chimică în uz a soluțiilor de pemetrexed reconstituite și perfuzabile a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperatura de 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului, și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Precauții pentru preparare și administrare: Similar altor medicamente antineoplazice potențial toxice, manipularea și prepararea soluțiilor perfuzabile de pemetrexed necesită atenție. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă o soluție de pemetrexed vine în contact cu pielea, se va spăla imediat și abundent pielea cu săpun și apă. Dacă soluțiile de pemetrexed vin în contact cu mucoasele, acestea se vor spăla abundent cu apă. Pemetrexed nu produce fliclene. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care

investigatorul nu le-a considerat grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor medicamente care nu produc fliclene.

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare PRAC privind PSUR(urile) pentru pemetrexed, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind farmacocinetica pemetrexed și având în vedere că studiile *in vitro* au indicat că pemetrexed este secretat în mod activ de transportorul anionic organic 3 (OAT3) și valorile IC50 pentru inhibitorii pompei de protoni, PRAC consideră că o interacțiune medicamentoasă între inhibitorii pompei de protoni și pemetrexed este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicamentele care conțin pemetrexed ar trebui modificate în consecință.

După revizuirea recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale ale PRAC și cu motivele recomandării.

Motive pentru modificare a condițiilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru pemetrexed, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin pemetrexed este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață.