

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pemetrexed Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon conține pemetrexed 100 mg (sub formă de pemetrexed disodic).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu, aproximativ 11 mg.

Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon conține pemetrexed 500 mg (sub formă de pemetrexed disodic).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu, aproximativ 54 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 pentru concentrat)

Pulbere liofilizată albă spre galben deschis sau verde--gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign

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

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

Pemetrexed Baxter este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer 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).

4.2 Doze și mod de administrare

Pemetrexed Baxter trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic calificat în utilizarea chimioterapiei anticanceroase.

Doze

Pemetrexed Baxter în asociere cu cisplatină

Doza recomandată de Pemetrexed Baxter este 500 mg/m^2 (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/m^2 , 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 și, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină, pentru recomandări specifice de dozaj).

Pemetrexed Baxter în monoterapie

La pacienții tratați pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza de Pemetrexed Baxter recomandată este 500 mg/m^2 , 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 primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 – 1 000 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 (1 000 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 $\geq 1500 \text{ celule/mm}^3$, iar trombocitele trebuie să fie $\geq 100\,000 \text{ celule/mm}^3$.

Clearance-ul creatininei trebuie să fie $\geq 45 \text{ ml/min}$.

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, ASAT și ALAT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare tumorală 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 Baxter utilizată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Tabelul 1 – Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Baxter (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină – toxicitate hematologică	
NAN minim < 500/mm ³ și trombocite minime ≥ 50 000/mm ³	75 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Baxter cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite < 50 000/mm ³ indiferent de NAN minim	75 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Baxter cât și pentru cisplatină).
Numărul minim de trombocite < 50 000/mm ³ însoțit de sângerare ^a , indiferent de NAN minim	50 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Baxter 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 Baxter 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 Baxter (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate non-hematologică ^{a,b}		
	Doza de Pemetrexed Baxter (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 Comună ale Institutului Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

^b Excluzând neurotoxicitatea

În cazul neurotoxicității, ajustarea recomandată a dozei de Pemetrexed Baxter 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 Baxter (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - neurotoxicitate		
Gradul CTC^a	Doza de Pemetrexed Baxter (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 Baxter trebuie întrerupt după 2 scăderi succesive ale dozelor, pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, sau imediat, dacă se observă neurotoxicitate de grad 3 sau 4.

Grupe speciale de pacienți

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 Baxter nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și cancer bronhopulmonar fără 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 ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) 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 Baxter este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed Baxter trebuie administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de peste 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Pentru precauții necesare în vederea manipulării sau administrării Pemetrexed Baxter și pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea Pemetrexed Baxter 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 limitarea 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 $\geq 1\,500$ celule/mm³, iar numărul de trombocite nu a revenit la $\geq 100\,000$ 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 pretratați cu un glucocorticoid, s-au raportat reacții cutanate. Pretratamentul cu dexametazonă (sau un echivalent) poate să reducă 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 ia 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 asocieri cu alți agenți chimioterapeutici. Mulți dintre pacienții la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc pentru dezvoltarea evenimentelor renale incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet 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 asocieri 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 este 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 asocieri 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 asocieri 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 cancer. 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 procreeze 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 (vezi pct. 4.6).

Au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere la pacienți care au făcut 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 post-iradiere.

Excipienți

Pemetrexed Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

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 a altor substanțe secretate tubular (de exemplu, probenecid, penicilină) poate determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Asocierea acestor substanțe cu pemetrexed trebuie făcută cu prudență. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie atent monitorizat.

La pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei ≥ 80 ml/min), dozele mari de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, cum ar fi ibuprofenul $> 1\ 600$ 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. Ca atare, 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 substanțelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxicelor:

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

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

Utilizare concomitentă nerecomandată: vaccinuri vii atenuate (cu 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 vârsta fertilă/Contracepția la femei și bărbați

Pemetrexed poate determina efecte genotoxice. Femeile de vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficace 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 eficace și să nu procreze 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, la fel ca alți 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

Din cauza 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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, 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 indiferent de relația de cauzalitate asociată cu administrarea pemetrexed fie în monoterapie sau în asociere cu cisplatină în studiile pivot (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN și PARAMOUNT) și din raportările de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RAM se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ 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). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse de orice grad indiferent de relația de cauzalitate cu administrarea pemetrexed din studiile pivot: JMEI (Pemetrexed comparativ cu Docetaxel), JMDB (Pemetrexed și Cisplatină comparativ cu GEMZAR și Cisplatină, JMCH (Pemetrexed 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 (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție ^a Faringită	Sepsis ^b			Dermo-hipodermită	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Scăderea hemoglobinei	Neutropenie febrilă Scăderea numărului de trombocite	Pancitopenie	Anemie hemolitică autoimună		
Tulburări ale sistemului imun		Reacție alergică/hipersensibilitate		Șoc anafilactic		
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare				
Tulburări ale sistemului nervos		Neuropatie periferică motorie Neuropatie periferică senzitivă Amețeală Tulburări ale gustului	Accident vascular cerebral Accident vascular ischemic tranzitor Hemoragii intracraniene			
Tulburări oculare		Conjunctivită Ochi uscați Secreție lacrimală crescută Keratoconjunctivită uscată Edem periorbital Afectare a suprafeței oculare				
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Infarct miocardic Boală coronariană Angină pectorală Aritmie supraventriculară			
Tulburări vasculare			Ischemie periferică ^c			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară Pneumonie interstițială ^{bd}			

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diareea Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie gastrointestinală Perforație intestinală Colită ^e Hemoragie rectală Esofagită			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor ALT (GPT) Creștere a valorilor AST (GOT)		Hepatită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Eriterm polimorf Urticarie Hiperpigmentare Prurit Alopecie		Eritem	Necroliză epidermică toxică ^b Sindrom Stevens-Johnson ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoliză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulită Dermatită Eczema Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei ^e	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară				Diabetul insipid nefrogen Necroza tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Dureri toracice Febră Durere Edem Inflamația mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamiltansf erazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Pneumonită de iradiere Esofagită de iradiere	Fenomen „recall”		

^a cu sau fără neutropenie

^b letală, în unele cazuri

^c conducând uneori la necrozarea extremităților

^d cu insuficiență respiratorie

^e observată doar în asocierea cu cisplatină

^f în principal ale membrelor superioare

Raportarea 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 senzorială 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: L01BA04

Pemetrexed este un medicament anticanceros, 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 a 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 mezoteliomul pleural malign

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) (Î 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) (Î 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) (Î 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 (Î 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: Î = 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 %.

NSCLC (cancer pulmonar fără celule mici), linia a doua de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 al pemetrexed versus docetaxel la pacienții cu NSCLC (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 NSCLC 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; Î 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; Î 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 NSCLC

	Pemetrexed	Docetaxel
Țimpul de supraviețuire (luni)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (luni)	8,3	7,9
▪ Î 95 % al mediane	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ RR		0,99
▪ Î 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 (Î 95 %)		0,97 (0,82 – 1,16)
Țimpul până la eșecul tratamentului (TET -luni)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ RR (Î 95 %)		0,84 (0,71 – 0,997)
Răspunsul (nr. calificați pt. evaluarea răspunsului)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Rata de răspuns (%) (Î 95 %)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Boală stabilă (%)	45,8	46,4

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

NSCLC, 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 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; Î 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; Î 95 % 0,94-1,15) și rata generală de răspuns a fost 30,6 % (Î 95 % 27,3-33,9) pentru pemetrexed plus cisplatină față de 28,2 % (Î 95 % 25,0-31,4) pentru gemcitabină plus cisplatină. Datele de SFP au fost confirmate parțial de către o evaluare independentă (400 din 1 725 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.

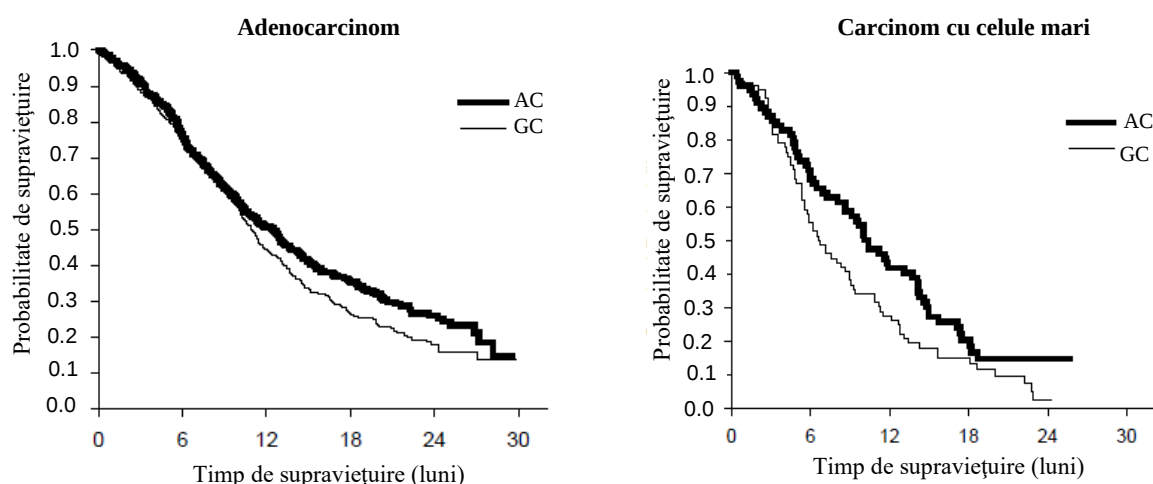
Tabelul 7. Eficacitatea pemetrexed + cisplatină comparativ cu gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – Populația ITT și subgrupurile histologice

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 = 1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
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: ÎÎ = interval de încredere; ITT = intenție de tratament; N = număr total de pacienți.

^aNon-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 ($p < 0,001$).

Curba Kaplan Meier a 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 eritropoetină/darbepoetină (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 %, $p = 0,021$).

NSCLC, tratamentul de întreținere

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, 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 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 primit 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 primit tratament de întreținere cu pemetrexed pentru o perioadă mediană de 5 cicluri și cu placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. Un număr total de 213 pacienți (48,3 %) au primit ≥ 6 cicluri de tratament și 103 pacienți (23,4 %) a primit ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

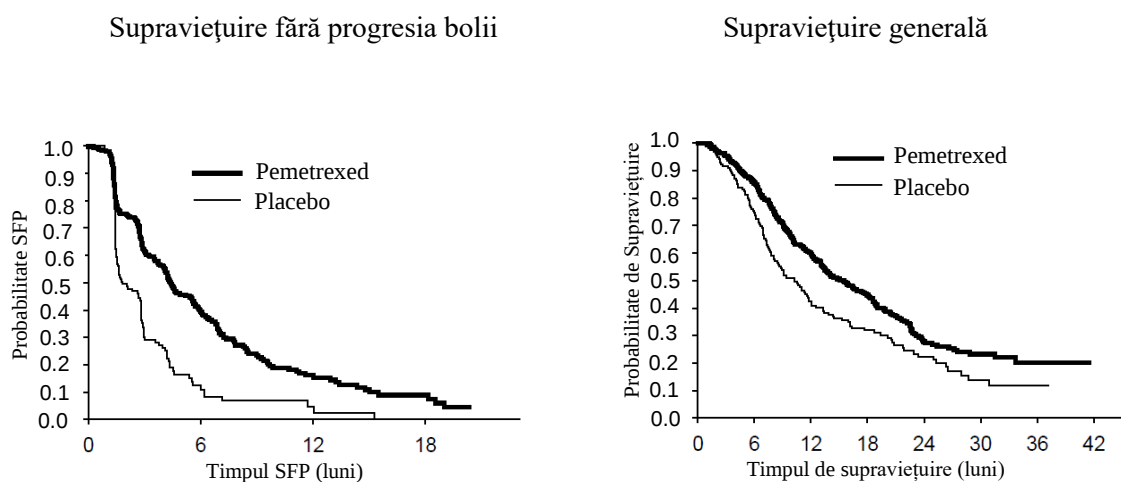
Studiul și-a atins obiectivul primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed față de cel tratat cu placebo (n = 581, populație supusă unei evaluări independente; durată mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, ÎI 95 %: 0,49-0,73, p < 0,00001). 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

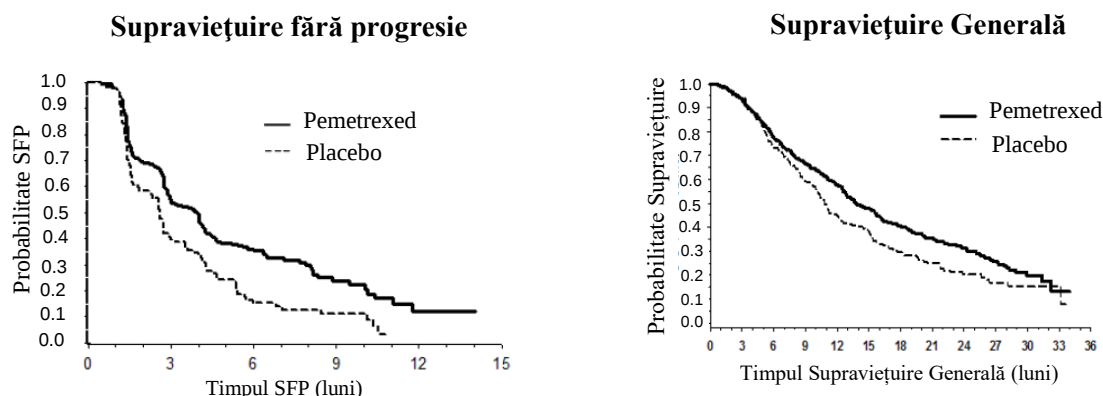
Studiul multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3(PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere prin continuare cu pemetrexed plus cea mai bună asistență suportivă (n = 359) cu placebo plus cea mai bună asistență suportivă (n = 180) la pacienți cu NSCLC local avansat (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 primit 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 SFP și a SG la continuarea pemetrexed în menținere față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cu histologie predominant scuamoasă (măsurată de la randomizare).



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 ca monoterapie au fost evaluate la 426 pacienți cu cancer 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 plasmatică 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 scheletale și despicătură de palat 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

Acid clorhidric (pentru reglarea PH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru reglarea PH-ului)

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenții care conțin calciu, incluzând soluția Ringer lactat și soluția Ringer. Medicamentul nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis:

Pemetrexed Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

18 luni

Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2 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 în condiții de refrigerare (între 2 °C și 8 °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 nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2 °C – 8 °C.

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 Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de 10 ml, de tip I, cu dop din cauciuc clorobutilic, conținând pemetrexed 100 mg.
Cutie cu 1 flacon.

Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de 50 ml, de tip I, cu dop din cauciuc clorobutilic, conținând pemetrexed 500 mg.
Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. În vederea administrării în perfuzie intravenoasă se impune utilizarea unei tehnici aseptice pentru reconstituire și diluare ulterioară a pemetrexed.
2. Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Baxter. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita eliberarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Pemetrexed Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
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.

Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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.

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 produs medicamentos 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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht,
Olanda.

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1705/001
EU/1/22/1705/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL 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. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS 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 Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare flacon conține 100 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic).
După reconstituire, fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru o singură utilizare.
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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1705/001

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

ETICHETĂ FLACON prezentare 100 mg

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

Pemetrexed Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat
pemetrexed
Administrare intravenoasă după reconstituire și 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

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

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

Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare flacon conține 500 mg pemetrexed (sub formă de pemetrexed disodic).
După reconstituire, fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru o singură utilizare.
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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1705/002

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON prezentare 500 mg

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

Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat
pemetrexed
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
Pemetrexed Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Pemetrexed Baxter și pentru ce se utilizează

Pemetrexed Baxter este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

Pemetrexed Baxter este administrat în asociere cu cisplatină, alt medicament antineoplazic, 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 Baxter este, utilizat ca tratament de primă intenție în asociere cu cisplatină, la pacienții cu cancer pulmonar în stadiu avansat.

Pemetrexed Baxter poate fi prescrisă 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 Baxter 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. Înainte de a vi se administra Pemetrexed Baxter

Nu utilizați Pemetrexed Baxter

- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la pemetrexed sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerați la pct.6).
- dacă alăptați; trebuie să întrerupeți alăptarea pe durata tratamentului cu Pemetrexed Baxter.
- 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 sau farmacistului înainte de a vi se administra Pemetrexed Baxter.

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 Baxter.

Înainte de fiecare perfuzie 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 Baxter. 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 redus. 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 Baxter poate apare o reacție post-iradiere timpurie sau întârziată.

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

Dacă aveți o boală de inimă sau aveți antecedente de 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 Baxter.

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 Baxter 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 durate de acțiune diferite. În funcție de data planificată a perfuziei dumneavoastră cu Pemetrexed Baxter 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 sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă **spuneți medicului dumneavoastră**. În cursul sarcinii, utilizarea Pemetrexed Baxter trebuie evitată. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării Pemetrexed Baxter în cursul sarcinii. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în cursul tratamentului cu Pemetrexed Baxter.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă în cursul tratamentului cu Pemetrexed Baxter.

Fertilitatea

Bărbații sunt sfătuiți ca pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Baxter să nu procreze și de aceea trebuie utilizate metode contraceptive eficace pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Baxter. Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă doriți să procreați pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului. Pemetrexed Baxter 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 Baxter poate produce senzație de oboseală. Fiți atent(ă) atunci când conduceți un vehicul sau când folosiți utilaje.

Pemetrexed Baxter conține sodiu

Pemetrexed Baxter 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Pemetrexed Baxter 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

3. Cum să utilizați Pemetrexed Baxter

Doza de Pemetrexed Baxter 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 Baxter cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

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

Dacă se utilizează Pemetrexed Baxter 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 Baxter. Perfuzia de cisplatină va dura aproximativ 2 ore.

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

Medicamente suplimentare:

Corticosteroizi: 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 Baxter 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 1 000 micrograme) pe care trebuie să le luați o dată pe zi pe tot parcursul tratamentului cu Pemetrexed Baxter. Trebuie să luați cel puțin 5 doze în cursul celor 7 zile dinaintea primei doze de Pemetrexed Baxter. Trebuie să continuați să luați acid folic timp de 21 zile după ultima doză de Pemetrexed Baxter. De asemenea, vă va fi administrată și o injecție cu vitamină B₁₂ (1 000 micrograme) în săptămâna dinaintea administrării Pemetrexed Baxter și apoi la aproximativ câte 9 săptămâni (corespunzând la aproximativ 3 serii de tratament cu Pemetrexed

Baxter). 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 produs, 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 celule 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 puls rapid (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, vântăi neașteptate (deoarece ați putea să aveți mai puține trombocite 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 Baxter pot fi:

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

Infecții

Faringită (durere în gât)

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

Număr scăzut de celule albe în sânge

Valori mici ale hemoglobinei

Durere, roșeață, umflături sau afte în gură

Pierderea poftei de mâncare

Vărsături

Diaree

Greață

Erupții trecătoare pe piele

Exfolierea pielii

Modificări ale testelor de sânge care arată scăderea funcției rinichilor

Oboseală (slăbiciune)

Frecvente (poate afecta până la 1 din 10 pacienți)

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 pot determina slăbiciune musculară și atrofie (subțiere) în principal la nivelul brațelor și picioarelor)
Deteriorarea nervilor senzoriali care pot cauza pierderea sensibilității, durere arzătoare și mers nesigur
Amețeli
Inflamarea sau umflarea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului)
Uscăciune la nivelul ochilor
Lăcrimarea ochilor
Uscăciunea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului) și a corneei (stratul limpede din fața irisului și pupilă)
Umflarea pleoapelor
Boală a ochilor cu uscăciune, lăcrimare, iritare și/sau durere
Insuficiență cardiacă (afecțiune care afectează puterea de pompare a mușchilor inimii)
Ritmul neregulat de bătaie al inimii
Indigestie
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
Edeme (lichid în exces în țesuturi, determinând apariția umflăturilor)
Durere în piept
Inflamația și ulcerarea mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

Mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 pacienți)

Scăderea numărului de globule roșii, globule albe și plachete sanguine
Accident vascular cerebral
Un tip de accident vascular cerebral atunci când o arteră la creier este blocată
Sângerare în interiorul craniului
Angină pectorală (durere toracică cauzată de reducerea fluxului sanguin către inimă)
Infarct miocardic
Îngustarea sau blocarea arterelor coronare
Ritm crescut al bătăilor cardiace
Distribuția deficitară a sângelui la membre
Blocarea unei artere pulmonare
Inflamarea și cicatrizarea mucoasei plămânilor cu probleme de respirație
Sângerare rectală
Sângerare în tractul gastro-intestinal
Intestin rupt
Inflamația mucoasei esofagului
Inflamația mucoasei intestinului gros, care poate fi însoțită de sângerări intestinale sau rectale (observate numai în asociere cu cisplatină)
Inflamație, edem, mâncărime și eroziunea mucoasei esofagului ca urmare a radioterapiei
Inflamație pulmonară ca urmare a radioterapiei

Rare (poate afecta până la 1 din 1 000 pacienți)

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

Foarte rare (poate afecta până la 1 din 10 000 pacienți)

Infecții la nivelul pielii și țesuturilor moi

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

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

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

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

Subțierea pielii, blistere și eroziuni și cicatrizarea pielii

Roșeață, durere și umflare în principal a membrelor inferioare

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

Infламаția pielii (dermatită)

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

Pete pe piele, cu prurit intens

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

O formă de diabet, cauzată în mod principal de patologia rinichiului

O afecțiune a rinichilor, care implică moartea celulelor epiteliale tubulare care formează tubii renali

S-ar putea să aveți oricare dintre aceste simptome și/sau stări. 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.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nementionate 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 Baxter

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă: Produsul 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 (între 2 °C și 8 °C).

Acest medicament este de unică utilizare și orice soluție rămasă neutilizată în flacon trebuie îndepărtată în conformitate cu reglementările locale.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pemetrexed Baxter

Substanța activă este pemetrexed.

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

Pemetrexed Baxter 100 mg: Fiecare flacon conține pemetrexed 100 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic).

Pemetrexed Baxter 500 mg: Fiecare flacon conține pemetrexed 500 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic).

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

Cum arată Pemetrexed Baxter și conținutul ambalajului

Pemetrexed Baxter este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, aflată într-un flacon din sticlă de 10 ml sau 50 ml, de tip I, cu dop din cauciuc clorobutilic. Este o pulbere liofilizată albă spre galben deschis sau verde-gălbui.

Medicamentul este disponibil în cutii care conțin un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht
Olanda

Fabricantul

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Germania

Pentru orice informație despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

Baxter Holding B.V.
Тел.: +31 (0)30 2488 911

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Česká republika

BAXTER CZECH spol. s r.o.
Tel: +420 225 774 111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 31701-0
info_de@baxter.com

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 91 678 93 00

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska

Baxter Healthcare d.o.o.
Tel: +385 1 6610314

Ireland

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: +357 25 37 24 25

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Malta

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 (0)30 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel: +43 1 71120 0
austria_office_healthcare@baxter.com

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 488 37 77

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Acest prospect a fost revizuit în <{MM/YYYY}>

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 Baxter care sunt necesare. Fiecare flacon conține un exces de pemetrexed pentru a facilita furnizarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Pemetrexed Baxter 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 Baxter 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.

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.

Precauții pentru preparare și administrare: Ca și în cazul 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 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.