

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pemetrexed Krka 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pemetrexed Krka 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pemetrexed Krka 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu, aproximativ 11 mg (0,48 mmol).

Pemetrexed Krka 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu, aproximativ 54 mg (2,35 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat pentru soluție perfuzabilă).

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mezoteliom pleural malign

Pemetrexed Krka 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 Krka în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului 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).

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

4.2 Doze și mod de administrare

Pemetrexed Krka trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic calificat în utilizarea chimioterapiei anticanceroase.

Doze

Pemetrexed în asociere cu cisplatină

Doza recomandată de Pemetrexed Krka este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale - ASC), 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 ASC, 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 în monoterapie

La pacienții tratați pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza de Pemetrexed Krka recomandată este 500 mg/m² ASC, 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 corticosteroid cu o zi înainte, în ziua administrării de pemetrexed și o zi după aceea. Corticosteroidul trebuie să fie administrat oral, de două ori pe zi, în doză echivalentă cu 4 mg dexametazonă (vezi pct. 4.4).

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze suplimentar vitamine (vezi pct. 4.4). Pacienților trebuie li se administreze 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 utilizării 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. De asemenea pacienților trebuie să li se administreze intramuscular o doză de vitamină B₁₂ (1 000 micrograme) în săptămâna anterioară utilizării primei doze de pemetrexed și ulterior o dată la interval de trei cicluri. 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 hemoleucogramă 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 $\geq 1\,500$ celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie $\geq 100\,000$ 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 TGO) și alanin amino-transferaza (ALT sau TGP) 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 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 maximumul 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 Krka utilizat în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Tabelul 1 – Tabel de modificare a dozelor pentru Pemetrexed Krka (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină – toxicitate hematologică	
NAN minim $< 500/\text{mm}^3$ și număr minim de	75 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed

trombocite $\geq 50\,000/\text{mm}^3$	Krka cât și pentru cisplatină).
Număr minim de trombocite $<50\,000/\text{mm}^3$ indiferent de NAN minim	75 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Krka cât și pentru cisplatină).
Număr minim de trombocite $<50\,000/\text{mm}^3$ însoțit de sângerare ^a , indiferent de NAN minim	50 % din doza anterioară (atât pentru Pemetrexed Krka 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 (<i>Common Toxicity Criteria - CTC</i>) (v2.0, NCI 1998).	

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), administrarea Pemetrexed Krka 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 Krka (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate non-hematologică^{a,b}		
	Doza de Pemetrexed Krka (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 Krka 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 Krka (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - neurotoxicitate		
Gradul CTC^a	Doza de Pemetrexed Krka (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 Krka trebuie întrerupt după 2 scăderi succesive ale dozelor, pentru orice tip de toxicitate hematologică sau non-hematologică 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 cu vârsta de 65 ani sau peste 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 Krka nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de mezoteliom pleural malign și cancerul pulmonar 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 (TGO), ALT (TGP) sau bilirubina totală și farmacocinetica pemetrexed. Cu toate acestea, pacienții cu disfuncție hepatică, cum ar fi valori ale bilirubinei $> 1,5$ ori limita superioară a valorii normale și/sau valori ale transaminazelor $> 3,0$ 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 Krka este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed Krka trebuie administrat 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 Krka și pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea Pemetrexed Krka 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 anterior terapiei au fost administrate acid folic și vitamină B₁₂ s-au raportat toxicitate mai scăzută și reducerea toxicităților hematologice și non-hematologice de grad 3/4, cum sunt neutropenia, neutropenia febrilă și infecția cu neutropenie de grad 3/4. În consecință, toți pacienții tratați cu pemetrexed trebuie instruiți să utilizeze acid folic și vitamina B₁₂, ca măsură profilactică de reducere a toxicității legate de tratament (vezi pct. 4.2).

La pacienții care nu au utilizat anterior terapiei un corticosteroid, s-au raportat reacții cutanate. Anterior terapiei, administrarea de 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 utilizarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum sunt 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 prelungit trebuie întreruptă cu 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 alți agenți chimioterapeutici. Mulți dintre pacienții la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc preexistenți pentru dezvoltarea evenimentelor renale, incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet. 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 sunt 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.

Din cauza 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 cancer. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă a vaccinurilor cu virusuri 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. Din cauza 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 făcut radioterapie înaintea, în timpul sau după tratamentul cu pemetrexed. Trebuie acordată o atenție specială acestor pacienți și este necesară precauție la 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 Krka 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică, practic "nu conține

sodiu".

Pemetrexed Krka 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține aproximativ 54 mg sodiu per flacon, echivalent cu 2,7% din doza zilnică maximă 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) poate 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 la 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, concomitent 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, cum sunt piroxicam și rofecoxib, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, administrarea concomitentă a acestora cu pemetrexed trebuie întreruptă cu 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 prezintă o metabolizare hepatică limitată. Rezultatele studiilor *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că nu se prevede ca pemetrexed să determine o inhibare semnificativă clinic a clearance-ului metabolic al substanțelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxicelor:

Din cauza 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 anticoagulate orale.

Utilizare concomitentă contraindicată

Vaccin împotriva febrei galbene - risc de boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Utilizare concomitentă nerecomandată

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate (cu excepția celui împotriva febrei galbene, caz în care este contraindicată utilizarea concomitentă) - risc de boală sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la persoanele care au deja imunosupresie indusă de boala lor preexistentă. 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 încheierea acestuia.

Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive eficiente 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 atenției 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 copilului alăptat 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

Rezumatul 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/sepsis-ul și neuropatia. Rar, s-au înregistrat sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. 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 ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse de orice grad indiferent de relația de cauzalitate cu administrarea pemetrexed din studiile pivot: JMEI (Pemetrexed comparativ cu docetaxel), JMBD (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 Scădere a valorii hemoglobinemiei	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		Tulburări ale gustului Neuropatie periferică motorie Neuropatie periferică senzitivă Amețeală	Accident vascular cerebral Accident vascular ischemic tranzitor Hemoragii intracranienale			
Tulburări oculare		Conjunctivită Xeroftalmie Secreție lacrimală crescută Keratoconjunctivită sicca Edem palpebral Afectare a suprafeței oculare				
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Angină pectorală Infarct miocardic Boală coronariană Aritmie supraventriculară			
Tulburări vasculare			Ischemie periferică ^c			

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară Pneumonie interstițială ^b ^d			
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diareea Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie gastrointestinală Perforație intestinală Esofagită Colită ^c			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor ALT (TGP) Creștere a valorilor AST (TGO)		Hepatită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare ^e	Hiperpigmentare Prurit Eritem polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermoli ză buloasă dobândită Edem eritematos ^f Pseudocelulită Dermatită Eczemă Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance a creatininei scăzut Creștere a creatininemiei ^c	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară				Diabet insipid nefrogen Necroză tubulară renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Febră Durere Edem Dureri toracice Inflamație a mucoaselor				
Investigații diagnostice		Creștere a gamaglutamiltransferazei				

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen „recall”		
--	--	--	---	---------------------	--	--

^a cu sau fără neutropenie

^b letală, în unele cazuri

^c conducând uneori la necrozarea extremităților

^d cu insuficiență respiratorie

^e observată doar în cazul asocierii cu cisplatină

^f în principal la nivelul 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, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj raportate includ neutropenie, anemie, trombocitopenie, mucozită, polineuropatie senzorială și erupție cutanată tranzitorie. 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 abordarea terapeutică a supradozajului cu pemetrexed trebuie luată în considerare utilizarea folinatului de calciu / acidului folinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substanțe antineoplazice, analogi ai acidului folic, codul ATC: L01BA04.

Pemetrexed Krka (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 substanței 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 li s-a administrat cisplatină în monoterapie.

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 substanța 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

	Pacienți randomizați și tratați		Pacienți cu suplimentare completă	
Parametrul de eficacitate	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	
Abreviere: 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 parametrii funcției pulmonare. Separarea dintre brațele de tratament a fost realizată de ameliorarea funcției pulmonare în brațul de tratament cu 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. A fost studiată administrarea de pemetrexed în monoterapie în doză de 500 mg/m² la 64 pacienți cu mezoteliom pleural malign, care nu au utilizat anterior chimioterapie. Rata generală de răspuns a fost de 14,1 %.

NSCLC, linia a doua de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de faza 3, efectuat pentru pemetrexed comparativ cu docetaxel la pacienții cu NSCLC (cancer pulmonar altul decât cel cu 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 în intenție de tratament, n = 283) și de 7,9 luni la pacienții tratați cu docetaxel (populația în intenție de tratament, 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; 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 NSCLC

	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
Abrevieri: ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; ITT = intenție de tratament (intention to treat); n = număr total al 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 cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat (stadiul IIb 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 criteriilor principale de evaluare a eficacității 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 cu privire la 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 statistice asupra supraviețuirii în funcție de brațul de tratament, vezi tabelul de mai jos.

Tabelul 7. Eficacitatea pemetrexed + cisplatină versus gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici – Populația ITT și subgrupurile

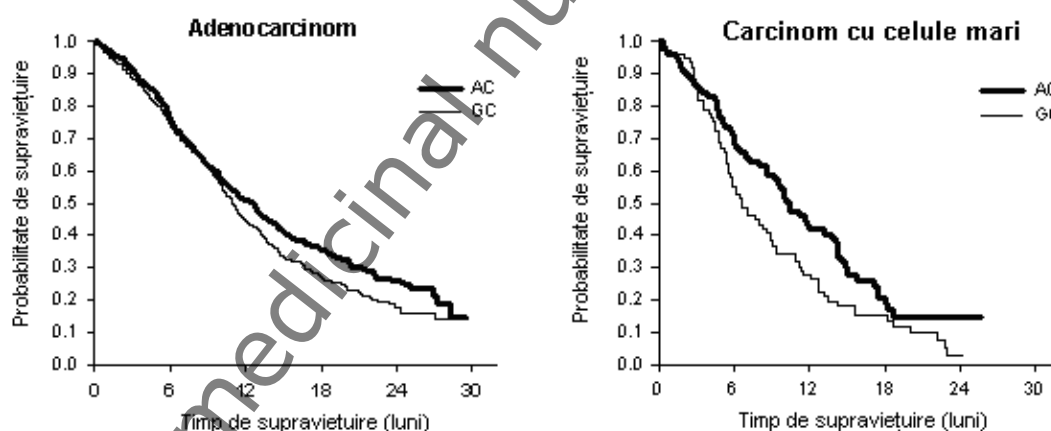
histologice

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	0,94a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinom (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Celule mari (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Altele (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Celule scuamoase (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Abrevieri: 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 <.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/darbopoetină (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%, $p = 0,021$).

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), tratament 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 administrării placebo plus BSC ($n = 222$) la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu 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 placebo pentru o perioadă de 3,5 cicluri. La un număr total de 213 pacienți (48,3%) s-au administrat ≥ 6 cicluri de tratament și la 103 pacienți (23,4%) s-au administrat ≥ 10 cicluri de tratament cu pemetrexed.

Studiul și-a atins criteriul principal de evaluare și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed față de cel cu administrare de placebo ($n = 581$, populație supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, $\text{ÎI } 95\%: 0,49-0,73$, $p < 0,00001$). Evaluarea independentă a examinărilor computer-tomograf ale pacienților a confirmat datele obținute de investigatori la evaluarea SFP. Valoarea mediană a supraviețuirii generale (SG) 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 ($\text{ÎI } 95\%: 0,65-0,95$, $p=0,01192$).

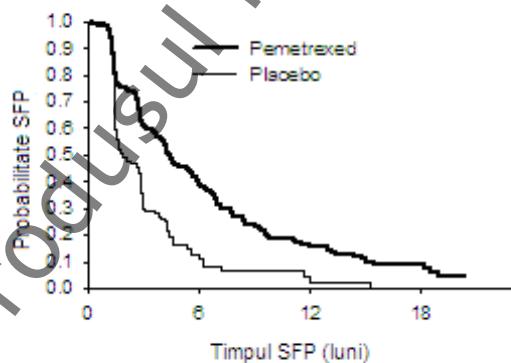
În concordanță cu alte studii cu pemetrexed, în studiul JMEN s-a observat o diferență a eficacității, în funcție de tipul histologic al NSCLC. Pentru pacienții cu NSCLC cu histologie celulară predominant scuamoasă ($n = 430$, populație evaluată independent) valoarea mediană a SFP a fost de 4,4 luni pentru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

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

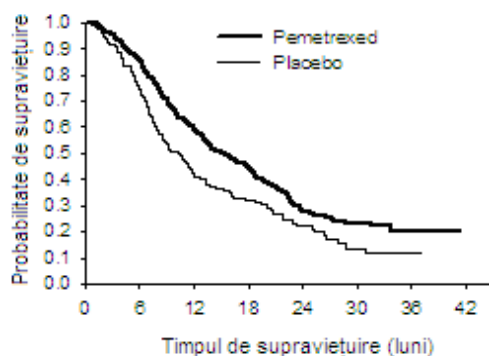
Nu s-au observat diferențe relevante clinic ale profilului de siguranță al pemetrexed în cadrul subtipurilor histologice.

JMEN: Curba Kaplan Meier a SFP și SG pentru pemetrexed față de placebo la pacienți cu NSCLC altul decât cel cu histologie celulară predominant scuamoasă:

Supraviețuire fără progresia bolii



Supraviețuire generală



Studiul PARAMOUNT

Studiul multicentric, randomizat, dublu orb de fază 3(PARAMOUNT), a comparat eficacitatea și

siguranța tratamentului de întreținere prin continuarea administrării de pemetrexed plus cea mai bună asistență suportivă (n=359) cu utilizarea de placebo plus cea mai bună asistență suportivă (n=180) la pacienți cu NSCLC local avansat (Stadiu IIIB) sau metastazat (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 în faza de inducție cu pemetrexed în asociere 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 de inducție cu pemetrexed și cisplatină. A fost necesar ca pacienții repartizați randomizat la tratamentul de întreținere să fi avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Timpul median de la inițierea tratamentului de inducție cu pemetrexed în asociere cu cisplatină până la începerea tratamentului de întreținere a fost de 2,96 luni, atât în brațul de tratament cu pemetrexed cât și în brațul cu administrare de 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.

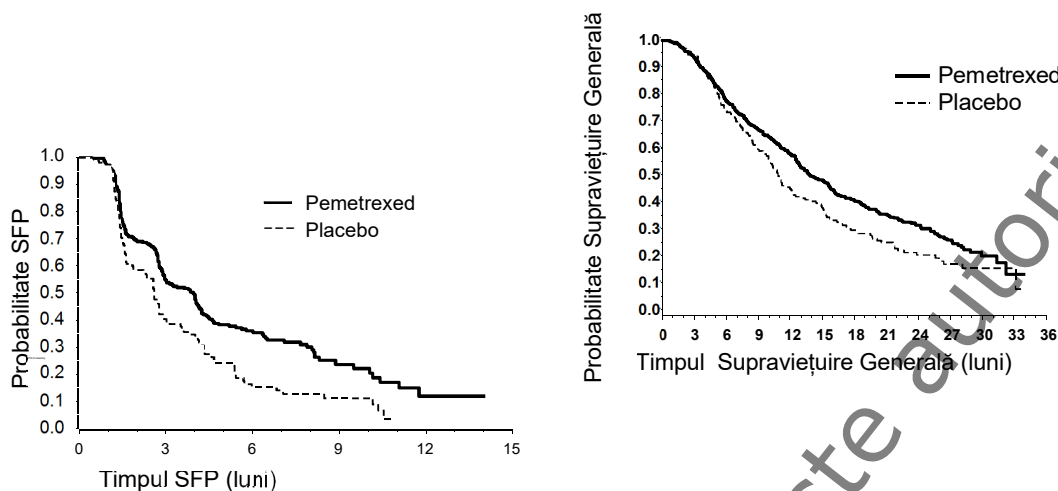
Studiul a îndeplinit criteriul principal și a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP în brațul de tratament cu pemetrexed, față de brațul cu administrare de placebo (n=472, populație revizuită independent; respectiv mediana la 3,9 și 2,6 luni) (rata de risc= 0,64, 95% CI=0,51-0,81, p=0,0002). 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 de tratament cu pemetrexed și 5,6 luni pentru brațul cu administrare de placebo (rata de risc= 0,59% 95% CI=0,47-0,74).

Ulterior fazei de inducție cu asocierea 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 , ÎI 95% =0,64-0,96, p=0,0195). La momentul acestei analize preliminare a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienții din grupul tratat cu pemetrexed erau în viață sau erau pierduți din urmărire, față de 21,7% din grupul la care s-a administrat placebo. Efectul relativ al tratamentului cu pemetrexed a fost coerent pe plan intern în cadrul subgrupurilor (incluzând stadiul bolii, reacția la terapia de inducție, ECOG PS, statutul de fumător sau nefumător, sex, histologie și vârstă) și similar cu cel observat în analizele neajustate pentru SG și SFP. Ratele de supraviețuire la 1 an și 2 ani pentru pacienții tratați cu pemetrexed au fost de 58%, respectiv de 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 de 16,9 luni pentru grupul tratat cu pemetrexed și de 14 luni pentru grupul la care s-a administrat placebo (rata de risc=0,78 , ÎI 95% =0,64-0,96). Procentul de pacienți la care s-a administrat tratament ulterior studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed și de 71,7% pentru placebo.

PARAMOUNT: Analiza Kaplan Meier a SFP și a SG la continuarea tratamentului de întreținere cu pemetrexed, față de placebo, la pacienți cu NSCLC altul decât cu histologie predominant scuamoasă (evaluare 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 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 plasmatice în proporție de aproximativ 81%. Legarea nu a fost afectată considerabil în cazul insuficienței renale de diferite grade. Pemetrexed prezintă 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 de 91,8 ml/min, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3,5 ore la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei 90 ml/min). Variabilitatea inter-individuală a clearance-ului este moderată, de 19,3 %. Expunerea sistemică totală la pemetrexed (ASC) și concentrația plasmatică maximă cresc proporțional cu doza. Farmacocinetica pemetrexed este constantă de-a lungul ciclurilor terapeutice repetate.

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed nu sunt influențate de administrarea concomitentă de cisplatină. Administrarea orală suplimentară de acid folic și administrarea intramusculară suplimentară de 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 palatoschizis.

Administrarea pemetrexed la șoareci masculi a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere, caracterizată prin rată redusă a fertilității și atrofie testiculară. Într-un studiu cu 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 ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E524)

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 chimică și fizică în timpul utilizării a soluțiilor reconstituite perfuzabile de pemetrexed au fost demonstrate timp de 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C (și 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore în cazul păstrării la temperaturi de 2°C până la 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pemetrexed Krka 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon de 10 ml (sticlă transparentă de tip I) cu dop din cauciuc bromobutil și capac din aluminiu, cu o parte detașabilă din polipropilenă (marcată cu semnul "FLIP OFF"), conținând pemetrexed 100 mg. Cutie cu 1 flacon.

Pemetrexed Krka 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon de 50 ml (sticlă transparentă de tip I) cu dop din cauciuc bromobutil și capac din aluminiu, cu o parte detașabilă din polipropilenă (marcată cu semnul "FLIP OFF"), 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 reconstituirea și diluarea ulterioară a pemetrexed.
2. Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Krka. Fiecare flacon de 100 mg conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita extragerea cantității înscrise pe

etichetă.

3. Pemetrexed Krka 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 Krka 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 galben sau verde-gălbui, fără ca acest lucru să afecteze calitatea medicamentului. 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 determina dacă sunt prezente particule și modificări de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt pentru o singură utilizare. Orice cantitate de medicament neutilizată sau deșeu trebuie aruncate în conformitate cu reglementările 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

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 mai 2018

Data ultimei reînnoiri:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

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 RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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 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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A ETICHETAREA

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

Pemetrexed Krka 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 hemipentahidrat).
După reconstituire fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu (E524).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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. ALȚĂ(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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1283/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor 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 AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pemetrexed Krka 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 hemipentahidrat).
După reconstituire fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu (E524).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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. ALTA(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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1283/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor 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

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

Pemetrexed Krka 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

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

KRKA

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

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

Pemetrexed Krka 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg

6. ALTE INFORMAȚII

KRKA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Pemetrexed Krka 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Krka 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 Krka și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pemetrexed Krka
3. Cum să utilizați Pemetrexed Krka
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pemetrexed Krka
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pemetrexed Krka și pentru ce se utilizează

Pemetrexed Krka este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

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

Pemetrexed Krka 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 Krka 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 Krka

Nu utilizați Pemetrexed Krka

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

Dacă aveți sau ați avut vreodată probleme cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul din spital, pentru că s-ar putea să nu se poată să vi se administreze Pemetrexed Krka.

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 Krka. 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 în cazul tratamentului cu Pemetrexed Krka poate să apară 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 Krka 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 Krka.

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 Krka împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați orice medicament pentru dureri sau inflamații (umflături), cum ar fi medicamentele denumite „antinfamatoare nesteroidiene” (AINS), inclusiv medicamentele eliberate fără prescripție medicală (cum este ibuprofenul). Există mai multe tipuri de AINS cu durate de acțiune diferite. În funcție de data planificată a perfuziei dumneavoastră cu Pemetrexed Krka 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 Krka trebuie evitată. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării Pemetrexed Krka în cursul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în cursul tratamentului cu Pemetrexed Krka și în următoarele 6 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă în cursul tratamentului cu Pemetrexed Krka.

Fertilitatea

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

Pemetrexed Krka conține sodiu

Fiecare flacon de Pemetrexed Krka 100 mg conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică, practic „nu conține sodiu”.

Fiecare flacon de Pemetrexed Krka 500 mg conține sodiu (substanța principală din sarea de bucătărie), aproximativ 54 mg. Această cantitate este echivalentă cu 2,7% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați Pemetrexed Krka

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

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

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

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

Medicamente suplimentare:

Corticosteroizi: medicul vă va prescrie corticoizi sub formă de comprimate (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 Krka 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 cu administrare orală (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 Krka. Trebuie să luați cel puțin 5 doze în cursul celor 7 zile dinaintea administrării primei doze de Pemetrexed Krka. Trebuie să continuați să luați acid folic timp de 21 zile după ultima doză de Pemetrexed Krka. De asemenea, vă va fi administrată și o injecție cu vitamină B₁₂

(1 000 micrograme) în săptămâna dinaintea administrării Pemetrexed Krka și apoi la interval de aproximativ 9 săptămâni (corespunzând la aproximativ 3 cicluri de tratament cu Pemetrexed Krka).

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 dintre următoarele:

- Febră sau infecție (frecvent, respectiv foarte frecvent): dacă faceți temperatură de 38°C sau mai

mare, transpirații 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 în piept (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, vânătăi 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 la Pemetrexed Krka pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană 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

Valori anormale ale testelor de sânge care arată scăderea funcției rinichilor

Oboseală (slăbiciune)

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

Infecții ale sângelui

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

Număr scăzut de trombocite în sânge

Reacție alergică

Deshidratare

Modificări ale gustului

Deteriorare a nervilor motorii, care poate determina slăbiciune musculară și atrofie (subțiere) în principal la nivelul brațelor și picioarelor

Deteriorare a nervilor senzoriali, care poate cauza pierderea sensibilității, durere ca o arsură și mers nesigur

Amețeli

Infiamare sau umflare a conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului)

Uscăciune la nivelul ochilor

Lăcrimare a ochilor

Uscăciune a conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului) și a corneei (învelișul incolor din fața irisului și pupilei)

Umflare a pleoapelor

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

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

Ritm neregulat al bătăilor inimii

Indigestie
Constipație
Dureri abdominale
Ficat: creșteri ale valorilor substanțelor chimice din sânge produse de ficat
Creștere a pigmentării la nivelul pielii
Mâncărimi la nivelul pielii
Erupție trecătoare pe corp, în cadrul căreia fiecare leziune poate semăna cu o țintă
Cădere a părului
Urticarie
Blocaj renal – rinichii nu mai funcționează
Reducere a funcției rinichilor
Febră
Durere
Edeme (lichid în exces în țesuturi, determinând apariția umflăturilor)
Durere în piept
Inflamație și ulcerare a mucoaselor ce căptușesc tractul digestiv

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

Scădere a numărului de globule roșii, globule albe și trombocite din sânge
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 de sânge către inimă)
Infarct miocardic
Îngustare sau blocare a arterelor coronare
Ritm rapid al bătăilor inimii
Distribuție deficitară a sângelui la nivelul membrelor
Blocare a unei artere pulmonare
Inflamare și cicatrizare a mucoasei plămânilor, cu probleme la respirație
Sângerare rectală
Sângerare în tractul gastro-intestinal
Ruptură la nivelul intestinului
Inflamație a mucoasei esofagului
Inflamație a mucoasei intestinului gros, care poate fi însoțită de sângerări intestinale sau rectale (observate numai în cazul administrării în asociere cu cisplatină)
Inflamație, edem, mâncărime și eroziune a mucoasei esofagului, ca urmare a radioterapiei
Inflamație pulmonară, ca urmare a radioterapiei

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

Distrugere a globulelor roșii
Șoc anafilactic (reacție alergică severă)
Hepatită (inflamație a ficatului)
Roșeață a pielii
Erupție trecătoare pe piele care apare la nivelul zonelor de piele care au fost expuse anterior radioterapiei

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 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 pe piele și vezicule pe picioare, brațe și abdomen
Inflamație a pielii caracterizată prin prezența unor bule care sunt umplute cu lichid
Subțiere a pielii, apariție de vezicule și eroziuni și cicatrizarea pielii
Roșeață, durere și umflare, în principal a membrelor inferioare
Inflamație a pielii și a stratului de grăsime de sub piele (pseudocelulită)
Inflamație a pielii (dermatită)
Pielea devine inflamată, cu mâncărimi, roșie, crăpată și aspră
Pete pe piele, cu mâncărime intensă

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

Formă de diabet zaharat determinată în principal de afectarea rinichiului

Tulburări ale funcției rinichilor, care implică moartea celulelor epiteliale tubulare ce alcătuiesc tubulii renali

S-ar putea să aveți oricare dintre aceste simptome și/sau stări. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil atunci când începeți să prezentați 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 posibile 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 Krka

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluțiilor reconstituite perfuzabile de pemetrexed au fost demonstrate timp de 24 de ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C (și 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore în cazul păstrării la temperaturi de 2°C până la 8°C.

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 Krka

- Substanța activă este pemetrexed.
Pemetrexed Krka 100 mg: Fiecare flacon conține pemetrexed 100 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat). După reconstituire, soluția conține 25 mg/ml de pemetrexed.
Pemetrexed Krka 500 mg: Fiecare flacon conține pemetrexed 500 miligrame (sub formă de pemetrexed disodic hemipentahidrat). După reconstituire, soluția conține 25 mg/ml de pemetrexed.
- Celelalte componente sunt: manitol, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E524). Vezi pct. 2 „Pemetrexed Krka conține sodiu”.

Cum arată Pemetrexed Krka și conținutul ambalajului

Pemetrexed Krka este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat pentru soluție perfuzabilă). Este o pulbere liofilizată de culoare albă spre galben deschis sau verde-gălbui.

Pemetrexed Krka este disponibil în flacoane de sticlă transparentă, ce conține pemetrexed 100 mg sau 500 mg. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

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

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

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Acest prospect a fost revizuit în

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 Krka care sunt necesare. Fiecare flacon de 100 mg conține o cantitate suplimentară de pemetrexed, pentru a facilita furnizarea cantității înscrise pe etichetă.
3. *Pemetrexed Krka 100 mg:*
Se reconstituie 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 Krka 500 mg:

Se reconstituie 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.

Roșiți ușor fiecare flacon, până când pulberea se dizolvă complet. Soluția rezultată este limpede și incoloră până la galben sau verde-gălbui, fără ca acest fapt să afecteze negativ calitatea medicamentului. 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 medicamentului trebuie administrat 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 pungile de perfuzie din policlorură de vinil căptușite cu poliolefine. Pemetrexed este incompatibil cu soluțiile care conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția Ringer.
6. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a depista prezența particulelor și modificărilor de culoare. A nu se administra dacă se observă particule.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt pentru o singură utilizare. Orice cantitate de medicament neutilizată sau orice deșeu trebuie îndepărtate 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 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.

Produsul medicinal nu mai este autorizat