

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Un flacon de pulbere conține pemetrexed 100 mg (sub formă disodată).

Excipient cu efect cunoscut:

Un flacon de pulbere conține sodiu, aproximativ 11 mg.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Un flacon de pulbere conține pemetrexed 500 mg (sub formă disodată).

Excipient cu efect cunoscut:

Un flacon de pulbere conține sodiu, aproximativ 54 mg.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Un flacon de pulbere conține pemetrexed 1000 mg (sub formă disodată).

Excipient cu efect cunoscut:

Un flacon de pulbere conține sodiu, aproximativ 108 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Pulbere liofilizată albă până la aproape albă sau galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pemetrexed Sandoz este indicat la adulți.

Mezoteliom pleural malign

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

Doze

Pemetrexed Sandoz în asociere cu cisplatină

Doza recomandată de pemetrexed este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile. Doza recomandată de cisplatină este 75 mg/m² (aria suprafeței corporale) 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 Sandoz în monoterapie

La pacienții tratați pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza recomandată de pemetrexed este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), 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 echivalent cu 4 mg dexametazonă, administrat oral, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

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

Monitorizare

Pacienții cărora li se administrează pemetrexed trebuie să fie monitorizați înaintea fiecărei doze prin hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și număratoarea trombocitelor. Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Înainte de începerea oricărui ciclu de chimioterapie, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele condiții: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.

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

Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori decât limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (AST sau GOT) și alanin amino-transferaza (ALT sau GPT) trebuie să fie ≤ 3 ori decât limita superioară a valorilor normale. Fosfataza alcalină, AST și ALT ≤ 5 ori decât 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 numărului de celule sanguine 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, pacienții trebuie re-tratați folosind ghidurile din Tabelele 1, 2, și 3, care se aplică pentru Pemetrexed Sandoz utilizat în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Tabelul 1. Tabel pentru modificarea dozelor pentru Pemetrexed Sandoz (în monoterapei sau în asociere) și cisplatină - toxicitate hematologică

NAN minim $< 500/\text{mm}^3$ și număr minim de trombocite $\geq 50000/\text{mm}^3$	75% din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Număr minim de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$ indiferent de valoarea minimă a NAN	75% din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)
Număr minim de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$ însoțit de sângerare ^a , indiferent de valoarea minimă a NAN	50% din doza anterioară (atât pentru pemetrexed cât și pentru cisplatină)

^a Aceste criterii corespund definiției de sângerare de grad ≥ 2 conform Criteriilor comune de toxicitate ale Institutului Național al Cancerului (Common Toxicity Criteria - CTC) (CTC v2.0, NCI 1998).

Dacă pacienții dezvoltă toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 (excluzând neurotoxicitatea), administrarea Pemetrexed Sandoz 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 pentru modificarea dozelor pentru Pemetrexed Sandoz (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - toxicitate non-hematologică^{a, b}

	Doza de Pemetrexed (mg/m^2)	Doza de cisplatină (mg/m^2)
Orice toxicitate de grad 3 sau 4, cu excepția mucozitei	75% din doza anterioară	75% din doza anterioară
Orice diaree care necesită spitalizare (indiferent de grad) sau diaree de grad 3 sau 4	75% din doza anterioară	75% din doza anterioară
Mucozită de grad 3 sau 4	50% din doza anterioară	100% din doza anterioară

^a Conform criteriilor comune de toxicitate ale Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

^b Excluzând neurotoxicitatea

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

Tabelul 3. Tabelul de modificarea a dozelor pentru Pemetrexed Sandoz (în monoterapie sau în asociere) și cisplatină - neurotoxicitate

CTC ^a Grade	Doza de Pemetrexed (mg/m^2)	Doza de Cisplatină (mg/m^2)
0-1	100% din doza anterioară	100% din doza anterioară
2	100% din doza anterioară	50% din doza anterioară

^a Criteriile comune de toxicitate ale Național al Cancerului (CTC; v2.0, NCI 1998)

Tratamentul cu Pemetrexed Sandoz trebuie întrerupt dacă după 2 reduceri succesive ale dozelor un pacient prezintă orice 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 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 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 AST (SGOT), ALT (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 Sandoz este pentru administrare intravenoasă. Pemetrexed Sandoz trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile.

Pentru precauții necesare în vederea manipulării sau administrării Pemetrexed Sandoz și pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului 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 ≥ 1500 celule/mm³, iar numărul de trombocite nu a revenit la ≥ 100000 celule/mm³. Reducerile dozelor pentru ciclurile ulterioare de tratament 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 administrat pre-tratament cu acid folic și vitamina B₁₂ s-au raportat toxicitate mai toxicitate mai redusă 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 ia 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 asociere cu alte medicamente chimioterapice. Mulți dintre pacienții la care au apărut aceste evenimente aveau factori de risc pentru dezvoltarea evenimentelor renale incluzând deshidratare sau hipertensiune arterială sau diabet preexistent. În datele după punerea pe piață pentru pemetrexed în monoterapie sau pentru alte medicamente chimioterapice au fost raportate diabet insipid nefrogen și necroză tubulară renală. Majoritatea acestor evenimente au dispărut după întreruperea tratamentului cu pemetrexed. Pacienții trebuie monitorizați cu regularitate pentru necroză tubulară acută, funcție renală scăzută și semne și simptome de diabet insipid nefrogen (de exemplu hipernatremie).

Efectul colecțiilor lichidiene, cum ar fi revărsatele pleurale sau ascita, asupra pemetrexed nu este complet definit. Un studiu de fază II, efectuat cu pemetrexed 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 gastrointestinale 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 cardiovascular preexistenți (vezi pct. 4.8).

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

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

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

Au fost raportate cazuri de pneumonită de iradiere la pacienți care au făcut radioterapie fie 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 Sandoz 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe flacon, adică practic ‘nu conține sodiu’.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 108 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 5,4% 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 medicamente nefrotoxice (de exemplu, aminoglicozide, diuretice de ansă, compuși cu platină, ciclosporină) pot determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Aceste asocieri trebuie utilizate cu prudență. Dacă este necesar, clearance-ul creatininei trebuie atent monitorizat.

Administrarea concomitentă a altor substanțe excretate tubular (de exemplu, probenecid, penicilină) poate determina întârzierea clearance-ului pemetrexed. Administrarea concomitentă cu pemetrexed a acestor medicamente 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 > 1600 mg/zi) și acidul acetilsalicilic în doze mai mari ($\geq 1,3$ g zilnic) pot să scadă eliminarea pemetrexed și, în consecință, să crească frecvența reacțiilor adverse ale pemetrexed. În consecință, 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, precum 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 administrării 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 anticipează ca pemetrexed să determine o inhibiție, semnificativă din punct de vedere clinic, a clearance-ului metabolic al medicamentelor metabolizate de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 și CYP1A2.

Interacțiuni comune ale tuturor citotoxicelor

Datorită riscului trombotic crescut la pacienții cu neoplazii, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intraindividuală mare a statusului coagulării în cursul bolilor și posibilitatea interacțiunilor dintre anticoagulantele orale și chimioterapia antineoplazică necesită o intensificare a

monitorizării INR (International Normalised Ratio), dacă se decide tratarea pacientului cu anticoagulante orale.

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

Utilizare concomitentă nerecomandată: vaccinuri vii atenuate (cu 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

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei și bărbați

Pemetrexed poate determina efecte genotoxice. Femeile de vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pemetrexed și timp de până la 6 luni după acesta. Bărbații maturi din punct de vedere sexual sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive eficiente și să nu procreze în cursul 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 alăptat nu pot fi excluse. În cursul terapiei cu pemetrexed alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, s-a raportat că pemetrexed poate să determine oboseală. În consecință, pacienții trebuie avertizați să nu conducă autovehicule sau să folosească utilaje dacă apare această reacție.

4.8 Reacții adverse

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.

Tabelul 4 prezintă evenimentele adverse la utilizarea medicamentului, indiferent de cauzalitatea asociată cu pemetrexedul, administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu cisplatină, provenite din studiile pivot de înregistrare (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN și PARAMOUNT) din perioada ulterioară punerii pe piață.

RAM sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate sisteme și organe. Pentru clasificarea frecvenței s-a utilizat următoarea convenție:

foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4. Frecvențele evenimentelor adverse la utilizarea medicamentului, de toate gradele, indiferent de cauzalitate, provenit din studiile pivot de înregistrare: JMEI (ALIMTA față de docetaxel), JMDB (ALIMTA și cisplatină față de GEMZAR și cisplatină, JMCH (ALIMTA plus cisplatină față de cisplatină), JMEN și PARAMOUNT (pemetrexed plus cea mai bună îngrijire de susținere față de placebo plus cea mai bună îngrijire de susținere) și din perioada ulterioară punerii pe piață.

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	Infecție ^a Faringită	Sepsis ^b			Dermo-hipoderm
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Scăderea hemoglobinemiei	Neutropenie febrile 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 intracraniene		
Tulburări oculare		Conjunctivită Ochi uscați Secreție lacrimală crescută Keratoconjunctivită uscată Edem periorbital Afectare a suprafeței oculare			
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă Aritmie	Angină pectorală Infarct miocardic Boală coronariană Aritmie supraventriculară		
Tulburări vasculare			Ischemie periferică ^c		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolie pulmonară Pneumonie interstițială ^{bd}		

Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Anorexie Vărsături Diareea Greață	Dispepsie Constipație Durere abdominală	Hemoragie rectală Hemoragie gastrointestinală Perforație intestinală Esofagită Colită ^e		
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor ALT (GPT) Creștere a valorilor AST (GOT)		Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Descuamare	Hiperpigmentare Prurit Eriterm polimorf Alopecie Urticarie		Eritem	Sindrom Stevens-Johnson ^b Necroliză epidermică toxică ^b Pemfigus Dermatită buloasă Epidermă buloasă dobândită Edem eritematos Pseudoce Dermatită Eczema Prurit
Tulburări renale și ale căilor urinare	Clearance al creatininei scăzut Creștere a creatininei ^c	Insuficiență renală Scăderea ratei de filtrare glomerulară			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Febră Durere Edem Dureri toracice Inflamația mucoaselor			
Investigații diagnostice		Creștere a gama-glutamiltransferazei			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Esofagită de iradiere Pneumonită de iradiere	Fenomen „recall”	

^a cu sau fără neutropenie

^b letală, în unele cazuri

^c conducând uneori la necrozarea extremităților

^d cu insuficiență respiratorie

^e observată doar în asocierea cu cisplatină

^f în principal ale membrelor superioare

Raportarea reacțiilor adverse

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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele raportate ale supradozajului 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

Grupele farmacoterapeutice: Antineoplazice, analogi ai acidului folic, codul ATC: L01BA04

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

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

Agenția Europeană pentru Medicamente 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).

Eficacitate clinică

Mezoteliom

EMPHACIS, un studiu multicentric, randomizat, simplu - orb, de fază 3, cu pemetrexed plus cisplatină versus cisplatină la pacienți cu mezoteliom pleural malign fără chimioterapie anterioară, a arătat că pacienții tratați cu pemetrexed și cisplatină au avut un avantaj în supraviețuirea mediană de 2,8 luni, semnificativ clinic, față de pacienții cărora nu li s-a administrat decât cisplatină.

În timpul studiului, în tratamentul pacienților a fost introdusă suplimentarea cu doze mici de acid folic și vitamină B₁₂ pentru a reduce toxicitatea. Analiza primară a acestui studiu a fost efectuată la populația reprezentată de toți pacienții repartizați aleator într-unul din brațele de tratament cărora li s-a administrat substanța din studiu (randomizați și tratați). S-a efectuat o analiză de subgrup la pacienții cărora li s-a administrat suplimentar 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 vs. cisplatină în mezoteliomele 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)	12,1	9,3	13,3	10,0
(Î 95%)	(10,0 - 14,4)	(7,8 - 10,7)	(11,4 - 14,9)	(8,4 - 11,9)
Valoarea p a testului Log Rank*	0,020		0,051	
Timpul median până la progresia tumorii (luni)	5,7	3,9	6,1	3,9
(Î 95%)	(4,9 - 6,5)	(2,8 - 4,4)	(5,3 - 7,0)	(2,8 - 4,5)
Valoarea p a testului Log Rank*	0,001		0,008	
Timpul până la eșecul tratamentului (luni)	4,5	2,7	4,7	2,7
(Î 95%)	(3,9 - 4,9)	(2,1 - 2,9)	(4,3 - 5,6)	(2,2 - 3,1)
Valoarea p a testului Log Rank*	0,001		0,001	
Rata generală de răspuns**	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(Î 95%)	(34,8 - 48,1)	(12,0 - 22,2)	(37,8 - 53,4)	(13,8 - 26,6)
Valoarea p a testului exact Fisher*	< 0,001		< 0,001	
Prescurtare: Î= interval de încredere * valoarea p se referă la comparația dintre brațele de tratament. ** În brațul cu pemetrexed/cisplatină, randomizați și tratați (N = 225) și cu suplimentare completă (N = 167).				

O ameliorare semnificativă statistic a simptomelor relevante clinic (durere și dispnee) asociate cu mezoteliomul pleural malign în brațul de tratament cu pemetrexed/cisplatină (212 pacienți) față de brațul de tratament cu cisplatină în monoterapie (218 pacienți) a fost demonstrată utilizând scala de Simptome pentru Cancerul Pulmonar. 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 brațul tratat 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. Pemetrexed în doza de 500 mg/m² a fost studiat în monoterapie la 64 pacienți fără chimioterapie anterioară cu mezoteliom pleural malign. Rata generală de răspuns a fost 14,1 %.

NSCLC, linia a doua de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 cu pemetrexed versus 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; 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 vs. docetaxel la populația de tratat cu NSCLC

	Pemetrexed	Docetaxel
Timpul de supraviețuire (luni)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana (m)	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)	
Timpul până la eșecul tratamentului (TET - luni)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• RR (Î 95%)	0,84 (0,71-0,997)	
Răspuns (număr de pacienți calificați pentru 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; N = mărimea totală a populației.		

NSCLC, prima linie de tratament

Un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3 care a evaluat pemetrexed plus cisplatină versus gemcitabină plus cisplatină la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic (stadiul IIIb sau IV), care nu au fost tratați anterior cu chimioterapice a demonstrat că pemetrexed plus cisplatină (populația în intenție de tratament [ITT] n = 862) a atins obiectivul principal 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 1725 pacienți au fost selectați aleatoriu pentru evaluare).

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

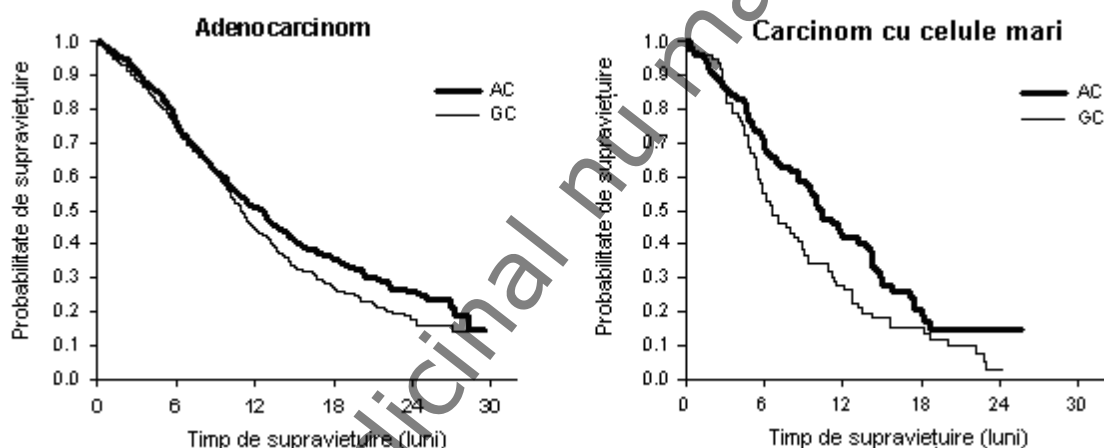
Tabelul 7: Eficacitatea pemetrexed + cisplatină vs. gemcitabină + cisplatină în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici – Populația ITT și subgrupurile histologice

Populația ITT și subgrupurile histologice	Supraviețuirea generală mediană în luni (ÎÎ 95%)				Risc relativ ajustat (RR) (ÎÎ 95%)	Superioritatea valorii p
	Pemetrexed + Cisplatină		Gemcitabină + Cisplatină			
Populația ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinom (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
Celule mari (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Altele (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Celule scuamoase (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

Prescurtări: ÎÎ = interval de încredere; ITT = intenție de tratament; N = număr total de pacienți.

^a Non-inferioritate semnificativă statistic, cu întregul interval de încredere pentru RR mult sub marginea de non-inferioritate de 1,17645 (p <0,01).

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 eritrocitară (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, tratament de întreținere

JMEN

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de faza 3 (JMEN), a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu pemetrexed plus cel mai bun tratament de susținere (best supportive care, BSC) (n = 441) cu cea a placebo plus BSC (n = 222) la pacienți cu cancer pulmonar 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. Pacienților li s-a administrat 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. Pacienților li s-a administrat 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.

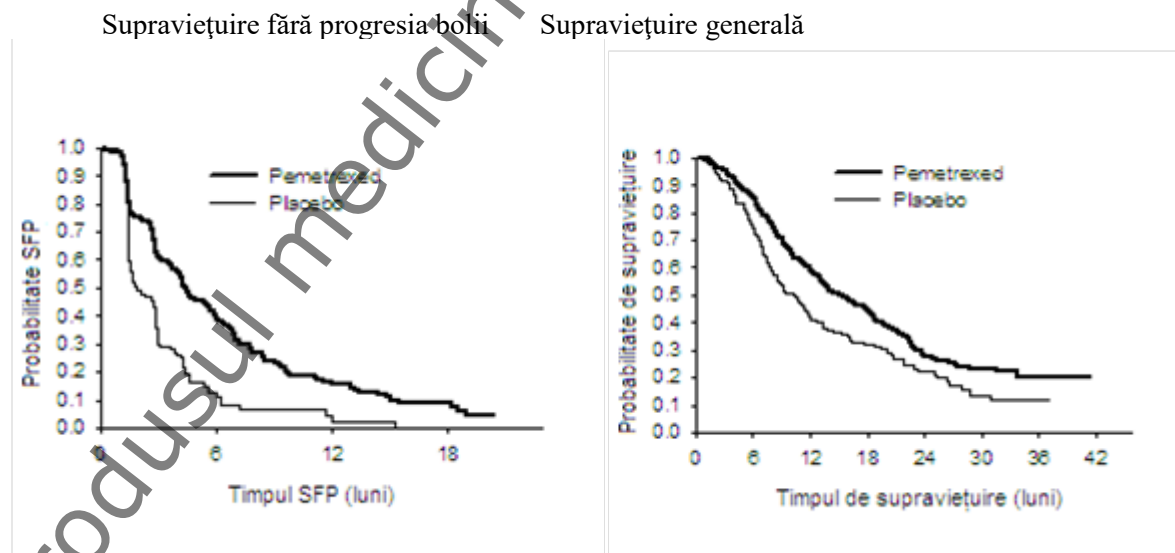
Studiul și-a atins obiectivul primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a SFP în grupul tratat cu pemetrexed față de cel tratat cu placebo ($n = 581$, populație supusă unei evaluări independente; durata mediană 4,0 luni, respectiv 2,0 luni) (risc relativ = 0,60, ÎI 95%: 0,49 - 0,73, $p < 0,00001$).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

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

Rezultatele pe SFP și OS la pacienții cu histologie celulară scuamoasă a sugerat că pemetrexed nu are niciun 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 cu 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 ($n = 180$) 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 primă linie reprezentat de asocierea: pemetrexed cu cisplatină. Din 939 de pacienți tratați 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

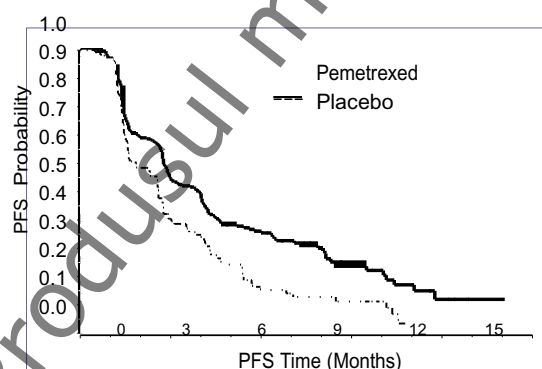
răspuns complet/parțial și 51,9% au înregistrat boală stabilă ca răspuns la tratamentul cu pemetrexed și cisplatină. Pacienții repartizați randomizat la tratamentul de întreținere a fost necesar să fi avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1. Timpul median de la inițierea tratamentului cu pemetrexed 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. Pacienților repartizați randomizat li s-a administrat 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 în brațul tratat 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% $\text{II} = 0,51-0,81$, $p = 0,0002$). 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 primă 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% $\text{II} = 0,47-0,74$).

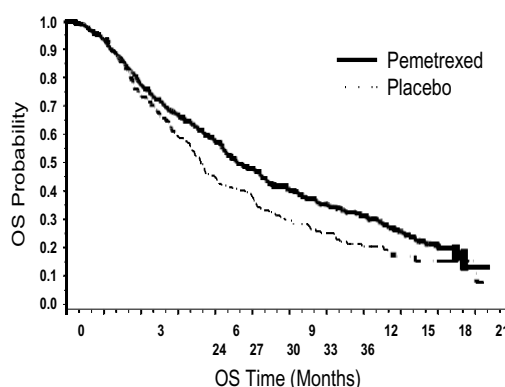
Ulterior inducției cu pemetrexed plus cisplatină (4 cicluri), tratamentul cu pemetrexed a fost superior din punct de vedere statistic față de placebo pentru SG (o medie de 13,9 luni versus 11,0 luni, rata de risc = 0,78, 95% $\text{II} = 0,64-0,96$, $p = 0,0195$). La momentul acestei analize finale a supraviețuirii, 28,7% dintre pacienți erau în viață sau au decedat în perioada de urmărire în brațul tratat cu pemetrexed comparativ cu 21,7% în brațul cu placebo. Efectul relativ al tratamentului cu pemetrexed a fost coerent pe plan intern în subgrupuri (inclusiv 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 plus 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% $\text{II} = 0,64 - 0,96$). Procentul de pacienți la care s-a administrat tratament ulterior studiului a fost de 64,3% pentru pemetrexed și 71,7% pentru placebo.

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

Supraviețuire fără progresie



Supraviețuire Generală



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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pemetrexed după administrarea în monoterapie au fost evaluate la 426 pacienți cu 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 excretat 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-ul 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. Suplimentele de acid folic administrat pe cale orală și vitamina B₁₂ administrată intramuscular 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 ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Pemetrexed este incompatibil fizic cu solvenții care conțin calciu, incluzând soluția Ringer lactat și soluția Ringer injectabilă.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă

Stabilitatea chimică și fizică a soluțiilor reconstituite de Pemetrexed Sandoz a fost demonstrată pentru 4 zile la 2 - 8°C și la temperaturi sub 25°C.

Stabilitatea chimică și fizică a soluțiilor perfuzabile de Pemetrexed Sandoz a fost demonstrată pentru 4 zile la 2 - 8°C și pentru 48 de ore la temperaturi sub 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/ diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Flacon a 10 ml din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, cu dop din clorobutil și capsă flip-off din aluminiu, conținând pemetrexed 100 mg.
Cutie cu 1 flacon cu înveliș protector de plastic.

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Flacon a 50 ml din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, cu dop din clorobutil și capsă flip-off din aluminiu, conținând pemetrexed 500 mg.
Cutie cu 1 flacon cu înveliș protector de plastic.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Flacon a 100 ml din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, cu dop din clorobutil și capsă flip-off din aluminiu, conținând pemetrexed 1000 mg.
Cutie cu 1 flacon cu înveliș protector de plastic.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. Pe parcursul reconstituirii și diluării ulterioare a pemetrexed pentru administrare perfuzabilă intravenoasă se utilizează o tehnică aseptică.
2. Se calculează doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Sandoz. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita eliberarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Pemetrexed Sandoz 100 mg
Pentru flacoanele 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 Sandoz 500 mg

Pentru flacoanele 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.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg

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

Se rotește ușor fiecare flacon până când pulberea se dizolvă complet. Soluția rezultată este limpede și este incoloră până la galben deschis fără ca acest lucru să afecteze calitatea produsului. pH-ul soluției reconstituite este între 6,6 și 7,8. **Este necesară diluarea ulterioară.**

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), sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) (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 captușite cu polietilenă de vinil și poliiolefine.

6. Înainte de administrare, medicamentele destinate administrării parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. Dacă se observă particule, soluția nu se administrează.

7. Soluțiile de pemetrexed sunt pentru utilizare unică. Orice cantitate de produs medicamentos neutilizată sau deșeu trebuie aruncată în conformitate cu normele 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 ca fiind grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1037/001
EU/1/15/1037/002
EU/1/15/1037/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 septembrie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 august 2020

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. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austria

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach
Austria

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța 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)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- Ori de câte ori se modifică sistemul 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. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Un flacon conține 100 mg pemetrexed (sub formă disodată).

După reconstituire fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține manitol, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

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

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

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului reconstituit.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1037/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea 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 Sandoz 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluție

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului reconstituit.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Un flacon conține 500 mg pemetrexed (sub formă disodată).

După reconstituire fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține manitol, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

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

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

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului reconstituit.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1037/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea 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 Sandoz 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed
Administrație intravenoasă după reconstituire și diluție

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

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

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
pemetrexed

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Un flacon conține 1000 mg pemetrexed (sub formă disodată).

După reconstituire fiecare flacon conține 25 mg/ml pemetrexed.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Conține manitol, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului reconstituit.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1037/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea 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 Sandoz 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

pemetrexed

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluție

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1000 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Sandoz 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pemetrexed Sandoz 1000 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 Sandoz și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pemetrexed Sandoz
3. Cum să utilizați Pemetrexed Sandoz
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pemetrexed Sandoz
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pemetrexed Sandoz și pentru ce se utilizează

Pemetrexed Sandoz este un medicament utilizat în tratamentul cancerului.

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

Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz este utilizat, de asemenea, 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 Sandoz

Nu utilizați Pemetrexed Sandoz:

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

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 Sandoz.

Înainte de fiecare perfuzie vi se vor recolta probe de sânge pentru a se evalua dacă funcția rinichilor și a ficatului este satisfăcătoare și pentru a verifica dacă aveți suficiente celule sanguine pentru a vi se administra Pemetrexed Sandoz. Medicul dumneavoastră poate decide modificarea dozei sau amânarea tratamentului în funcție de starea dumneavoastră generală și în cazul în care numărul de celule din sânge este prea scăzut. Dacă vi se administrează și cisplatină, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți hidratat(ă) corespunzător și dacă primiți tratament corespunzător înainte și după cisplatină, pentru prevenirea vărsăturilor.

Dacă ați făcut sau faceți radioterapie, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, deoarece cu Pemetrexed Sandoz poate exista 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 Sandoz poate avea efecte dăunătoare.

Dacă aveți o boală de inimă sau aveți antecedente de boală de inimă, vă rugăm să 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 Sandoz.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece nu există experiență legată de administrarea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani.

Pemetrexed Sandoz împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicament pentru durere 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 Sandoz 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 din spital dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă, sau intenționați să rămâneți gravidă **spuneți medicului dumneavoastră**. Trebuie evitată utilizarea Pemetrexed Sandoz în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării Pemetrexed Sandoz în timpul sarcinii. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în cursul tratamentului cu Pemetrexed Sandoz și în următoarele 6 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Pemetrexed Sandoz.

Fertilitatea

Bărbații sunt sfătuiți ca pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Sandoz să nu procreeze și de aceea trebuie utilizate metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului cu Pemetrexed Sandoz. Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă doriți să procreați pe parcursul tratamentului sau în următoarele 3 luni după încheierea tratamentului.

Pemetrexed Sandoz 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 Sandoz vă poate face să vă simțiți obosit. Fiți atent(ă) atunci când conduceți un vehicul sau când folosiți utilaje.

Pemetrexed Sandoz conține sodiu.

Pemetrexed Sandoz 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Pemetrexed Sandoz 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 54 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 2,7% din doza maximă recomandată zilnică de 2 g sodiu pentru un adult.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 108 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 5,4% din doza maximă recomandată zilnică de 2 g sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați Pemetrexed Sandoz

Doza de Pemetrexed Sandoz este de 500 mg 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 va fi pregătită de un farmacist din spital, o asistentă sau un medic prin amestecarea pulberii de Pemetrexed Sandoz cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

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

Dacă se utilizează Pemetrexed Sandoz în asociere cu cisplatină

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

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

Medicamente suplimentare

Glucocorticoizi: medicul vă va prescrie comprimate de glucocorticoizi (echivalentul a 4 miligrame de dexametazonă de două ori pe zi) pe care este necesar să le luați în ziua de dinainte, în ziua administrării Pemetrexed Sandoz și cu o zi după aceea. Acest medicament vă este prescris pentru a reduce frecvența și severitatea reacțiilor cutanate pe care le puteți avea în cursul tratamentului împotriva cancerului.

Suplimentarea cu vitamine: medicul dumneavoastră vă va prescrie acid folic oral (o vitamină) sau multivitamine care conțin acid folic (350 până la 1000 micrograme) pe care trebuie să le luați o dată pe zi pe tot parcursul tratamentului cu Pemetrexed Sandoz.

Trebuie să luați cel puțin 5 doze în cursul celor 7 zile dinaintea primei doze de Pemetrexed Sandoz. Trebuie să continuați să luați acid folic timp de 21 zile după ultima doză de Pemetrexed Sandoz. De asemenea, vă va fi administrată și o injecție cu vitamină B₁₂ (1000 micrograme) în săptămâna dinaintea administrării Pemetrexed Sandoz și apoi aproximativ la fiecare 9 săptămâni (corespunzând la

aproximativ 3 serii de tratament cu Pemetrexed Sandoz). Vitamina B₁₂ și acidul folic vi se administrează pentru a reduce eventualele efecte toxice ale tratamentului împotriva cancerului.

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

- Febră sau infecție (frecvent): dacă faceți temperatură de 38°C sau mai mare, transpirați sau prezentați orice alte semne de infecție (deoarece ați putea să aveți mai puține globule albe în sânge decât este normal, ceea ce este foarte frecvent). Infecția (sepsisul) poate fi severă și poate duce la deces.
- Dacă începeți să simțiți dureri în piept (frecvent) sau să aveți puls rapid (mai puțin frecvent).
- Dacă aveți dureri, roșeață, umflături sau afte în gură (foarte frecvente).
- Reacție alergică: dacă vă apar erupții 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 respirația, sunteți palid(ă) (deoarece ați putea să aveți mai puțină hemoglobină decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
- Dacă aveți sângerări la nivelul gingiilor, nasului sau gurii sau orice alte sângerări care nu se opresc, urină roșie sau roz, vânătăi neașteptate (deoarece ați putea să aveți mai puține plachete sanguine decât este normal, ceea ce este foarte 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).

Reacțiile adverse cu Pemetrexed Sandoz pot include:

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

- Infecții
- Faringită (durere în gât)
- Număr scăzut de granulocite neutrofile (un tip de celule albe din sânge)
- Număr scăzut de celule albe în sânge
- Valori mici ale hemoglobinei
- Durere, roșeață, umflături sau afte în gură
- Pierderea poftei de mâncare
- Vărsături
- Diaree
- 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) primară la nivelul brațelor și picioarelor)
- Deteriorarea nervilor senzoriali care pot cauza pierderea sensibilității, durere arzătoare și mers nesigur
- Amețeli
- Inflamarea sau umflarea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului)
- Uscăciune la nivelul ochilor
- Lăcrimarea ochilor
- Uscăciunea conjunctivei (membrana care căptușește pleoapele și acoperă albul ochiului) și a corneei (stratul limpede din fața irisului și pupilă)
- Umflarea pleoapelor
- Boală a ochilor cu uscăciune, lăcrimare, iritare și/sau durere
- Insuficiență cardiacă (afecțiune care afectează puterea de pompare a mușchilor inimii)
- Ritmul neregulat de bătaie al inimii
- Indigestie
- 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 de bătaie al inimii neregulat
- 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 1000 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 10000 pacienți)

- Infecții la nivelul pielii și țesuturilor moi
- Sindrom Stevens-Johnson (un tip de reacție severă a pielii și mucoaselor care poate pune viața în pericol)
- Necroliza epidermică toxică (un tip de reacție severă la nivelul pielii care poate pune viața în pericol)
- Boală autoimună care are ca rezultat apariția de erupții trecătoare pe piele și vezicule pe picioare, brațe și abdomen
- Inflamația pielii caracterizată prin prezența unor bule care sunt umplute cu lichid
- Subțierea pielii, blistere și eroziuni și cicatrizarea pielii
- Roșeață, durere și umflare în principal a membrelor inferioare
- Inflamația pielii și a stratului de grăsime de sub piele (pseudocelulită)
- Inflamația 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

- Formă de diabet atribuită în principal bolii de rinichi
- Tulburare a rinichilor care presupune moartea celulelor tubulare care alcătuiesc tubulii renali

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: +4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

5. Cum se păstrează Pemetrexed Sandoz

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie și etichetă după EXP.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă:

Stabilitatea chimică și fizică a soluțiilor reconstituite de Pemetrexed Sandoz a fost demonstrată pentru 4 zile la 2 - 8°C și la temperaturi sub 25°C.

Stabilitatea chimică și fizică a soluțiilor perfuzabile de Pemetrexed Sandoz a fost demonstrată pentru 4 zile la 2 - 8°C și pentru 48 de ore la temperaturi sub 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/ diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule sau o modificare a culorii.

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 Sandoz

Substanța activă este pemetrexed.

Pemetrexed Sandoz 100 mg: Fiecare flacon conține pemetrexed 100 miligrame (sub formă disodată).
Pemetrexed Sandoz 500 mg: Fiecare flacon conține pemetrexed 500 miligrame (sub formă disodată).
Pemetrexed Sandoz 1000 mg: Fiecare flacon conține pemetrexed 1000 miligrame (sub formă disodată).

După reconstituire, soluția conține pemetrexed 25 mg/ml.

Celelalte ingrediente sunt manitol, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Pemetrexed Sandoz și conținutul ambalajului

Pemetrexed Sandoz este o pulbere pentru concentrate pentru soluție perfuzabilă într-un flacon de sticlă. Este o pulbere liofilizată de culoare alba până la galben deschis.

Fiecare cutie de Pemetrexed Sandoz conține un flacon cu înveliș protector de plasti, ce conține pemetrexed 100 mg, 500 mg sau 1000 mg.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

Fabricantul

Ebewe Pharma Ges.m.b.H
Nfg.KG
Mondseestrasse 11,
Unterach
4866 Austria

Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach
Austria

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Šeimyniškių 3A,
LT 09312 Vilnius
Tel: +370 5 26 36 037
Info.lithuania@sandoz.com

България

Сандоз България КЧТ
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00 Praha 4 – Nusle
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Malta

Medical Logistics Ltd.
ADC Building, Triq L-Esportaturi
Mrieħel, BKR 3000
Malta
Tel: +356 2277 8000
mgatt@medicallogisticsltd.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel.: +372 665 2400
Info.ee@sandoz.com

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033, Madrid
España
Tel: +34 900 456 856
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 2353111
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd.,
Bantry, Co. Cork,
Ireland.
P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia**Norge**

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 209 70 00
biuro.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz S.R.L,
Tel: +40 265 208 120
Str. Livezeni nr.7A,
540472 Târgu Mureş
+40 21 4075160

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Žitkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 50 706 111

Suomi/Finland

Sandoz S.p.A
Largo Umberto Boccioni 1
I - 21040 Origgio/VA
Tel: + 39 02 96541

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Køpenhamina S
Tanska
Tlf: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος
Panayiotis Hadjigeorgiou
31 Yildiz Street, 3042
CY-000 00 Town: Limassol
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Sverige
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiale
K.Valdemāra iela 33-29
Rīga, LV1010
Tel: + 371 67892006

Data revizuirii textului: Februarie 2019

<-----
--->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. Utilizați o tehnică aseptică pe parcursul reconstituirii și diluării ulterioare a pemetrexed pentru administrare perfuzabilă intravenoasă.
2. Calculați doza și numărul necesar de flacoane de Pemetrexed Sandoz. Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de pemetrexed pentru a facilita eliberarea cantității înscrise pe etichetă.
3. Pemetrexed Sandoz 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 ce conține pemetrexed 25 mg/ml.

Pemetrexed Sandoz 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 ce conține pemetrexed 25 mg/ml.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg:
Reconstituiți fiecare flacon de 1000 mg cu 40 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservant), rezultând o soluție 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 deschis fără ca acest lucru să afecteze calitatea produsului. pH-ul soluției reconstituite este între 6,6 și 7,8. **Este necesară diluarea ulterioară.**

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), sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) solution (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 căptușite cu policlorură de vinil și poliolefine. Pemetrexed este incompatibil cu solvenții care conțin calciu, inclusiv soluția Ringer lactat și soluția Ringer.
6. Înainte de administrare, medicamentele destinate administrării parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. Dacă observați particule, nu administrați soluția.
7. Soluțiile de pemetrexed sunt pentru utilizare unică. Orice cantitate de produs medicamentos neutilizată sau deșeu trebuie aruncată în conformitate cu normele 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. There is not a specific antidote for extravasation of pemetrexed. Nu există un antidot specific al extravazărilor pemetrexed. Au existat puține cazuri raportate de extravazare a pemetrexed, pe care investigatorul nu le-a considerat ca fiind grave. Extravazarea trebuie tratată conform practicii locale standard, similar altor substanțe nevezicante.