

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PEMETREXED FRESENIUS KABI 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).
Après reconstitution (voir rubrique 6.6), chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétrexed.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Poudre lyophilisée ou solide blanc à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin

PEMETREXED FRESENIUS KABI, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Cancer bronchique non à petites cellules

PEMETREXED FRESENIUS KABI, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

PEMETREXED FRESENIUS KABI est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé (voir rubrique 5.1).

PEMETREXED FRESENIUS KABI est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie

PEMETREXED FRESENIUS KABI en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de PEMETREXED FRESENIUS KABI est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m² de surface corporelle en perfusion de 2 heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pémétrexed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après la perfusion de cisplatine (se référer à la rubrique 6.2 et au Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).

PEMETREXED FRESENIUS KABI en monothérapie

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de PEMETREXED FRESENIUS KABI est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Prémédication

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pémétréxed. La posologie de corticoïdes doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Afin de réduire la toxicité du pémétréxed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (voir rubrique 4.4). Les patients doivent prendre par voie orale de l'acide folique ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes) quotidiennement. Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de pémétréxed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de pémétréxed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B₁₂ (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de pémétréxed puis une fois tous les trois cycles. Les injections ultérieures de vitamine B₁₂ peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de pémétréxed.

Surveillance

Avant chaque administration de pémétréxed, une numération-formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes et du nombre de leucocytes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale. Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1 500 cellules/mm³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm³.

La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 45 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.

Ajustements de la dose

Au début d'un nouveau cycle, les ajustements de dose s'appuieront sur la numération formule sanguine au nadir et la toxicité non hématologique maximale observée au cours du cycle précédent. Le traitement peut être différé le temps nécessaire à la récupération. Dès récupération, les patients doivent être à nouveau traités selon les recommandations des tableaux 1, 2 et 3, qui concernent PEMETREXED FRESENIUS KABI utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

| Tableau 1 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques | |
|--|--|
| Au nadir : PNN < 500 /mm ³ et plaquettes ≥ 50 000 /mm ³ | 75 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ quel que soit le taux de PNN | 75 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ avec saignement ^a , quel que soit le taux de PNN | 50 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine) |

^a Ces critères répondent à la définition des saignements ≥ Grade 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

Si le patient développe des toxicités non-hématologiques ≥ grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être suspendu jusqu'à résolution à un

niveau inférieur ou égal au niveau initial du patient avant traitement. Le traitement doit être poursuivi selon les recommandations du tableau 2.

| Tableau 2 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques ^{a,b} | | |
|---|--|--|
| | Dose de pémétréxed (mg/m²) | Dose de cisplatine (mg/m²) |
| Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucite | 75 % de la dose précédente | 75 % de la dose précédente |
| Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4 | 75 % de la dose précédente | 75 % de la dose précédente |
| Mucite de grade 3 ou 4 | 50 % de la dose précédente | 100 % de la dose précédente |

^a Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

^b A l'exclusion d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de PEMETREXED FRESENIUS KABI et de cisplatine comme précisé dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

| Tableau 3 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité | | |
|---|--|--|
| Grade CTC^a | Dose de pémétréxed (mg/m²) | Dose de cisplatine (mg/m²) |
| 0 - 1 | 100 % de la dose précédente | 100 % de la dose précédente |
| 2 | 100 % de la dose précédente | 50 % de la dose précédente |

^a Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

Le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose ou immédiatement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

Populations particulières

Sujets âgés

Au cours des essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients de 65 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients ne sont pas nécessaires.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de PEMETREXED FRESENIUS KABI dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique non à petites cellules.

Insuffisants rénaux

(formule standard de Cockcroft et Gault ou taux de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de clairance plasmatique Tc99m-DTPA) : le pémétréxed est essentiellement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Dans les études cliniques, des ajustements de doses autres que celles préconisées pour l'ensemble des patients n'ont pas été nécessaires chez les patients dont la clairance de la créatinine était ≥ 45 ml/min. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 45 ml/min, les données sont insuffisantes ; l'utilisation du pémétréxed n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisants hépatiques

Aucune relation entre le taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale et la pharmacocinétique du pémétréxed n'a été identifiée. Toutefois, il n'a pas été conduit d'étude spécifique

chez des patients ayant une atteinte hépatique avec un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux d'aminotransférases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

Mode d'administration

PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré par voie intraveineuse. PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI, et pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de PEMETREXED FRESENIUS KABI avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Association concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le pémétrexed peut entraîner une dépression médullaire, qui se manifeste par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopénie) (voir rubrique 4.8). La myelosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour myelosuppression pendant le traitement, et le pémétrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur $\geq 1\,500$ cellules/mm³ et leur taux de plaquettes à une valeur $\geq 100\,000$ cellules/mm³. Les réductions de doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observés lors du cycle précédent (voir rubrique 4.2).

Une moindre toxicité et une réduction des toxicités hématologiques et non-hématologiques de grade 3/4 telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénies de grade 3/4 ont été rapportées lorsqu'une prémédication par acide folique et vitamine B₁₂ était administrée. Tous les patients traités par le pémétrexed doivent donc être informés de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la vitamine B₁₂ comme mesure prophylactique afin de réduire la toxicité liée au traitement (voir rubrique 4.2).

Des réactions cutanées ont été rapportées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie préalable. Une prémédication par dexaméthasone (ou équivalent) peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (voir rubrique 4.2).

Un nombre insuffisant de patients présentant une clairance de la créatinine < 45 ml/min a été étudié. Par conséquent, l'utilisation du pémétrexed chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique ($> 1,3$ g par jour) les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée susceptibles de recevoir un traitement par le pémétrexed, les AINS à demi-vie longue doivent être interrompus pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des

patients chez lesquels ces évènements sont survenus présentait des facteurs de risque rénaux, incluant une déshydratation, une hypertension ou un diabète préexistants. Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont également été rapportés après commercialisation en cas d'utilisation du pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart de ces évènements ont disparu après l'arrêt du pémétréxed. Les patients doivent être régulièrement surveillés pour détecter une nécrose tubulaire aiguë, une diminution de la fonction rénale ainsi que les signes et symptômes du diabète insipide néphrogénique (dont l'hypernatrémie, par exemple).

L'effet d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pémétréxed n'est pas entièrement défini.

Une étude de phase 2 du pémétréxed conduite chez 31 patients atteints de tumeurs solides et ayant un troisième secteur liquidien stable a démontré qu'il n'y avait pas de différence en termes de concentrations plasmatiques normalisées et de clairance du pémétréxed, comparés aux patients n'ayant pas de troisième secteur liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'une collection du troisième secteur liquidien avant l'administration de pémétréxed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétréxed administré en association avec le cisplatine, une déshydratation sévère a été observée. En conséquence, les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après l'administration du traitement.

Des effets cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, et des effets cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pémétréxed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces évènements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8).

L'immunodépression est fréquente chez les patients cancéreux. En conséquence, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed et pendant 6 mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pémétréxed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra d'agir avec précaution lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

Des cas de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie des semaines ou des années auparavant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le pémétréxed est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer la clairance du pémétréxed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également secrétées au niveau tubulaire (par exemple : le

probénécide, la pénicilline) pourrait diminuer la clairance du pémétréxed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pémétréxed. Si nécessaire, la clairance de la créatinine devra être étroitement surveillée.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tel que l'ibuprofène $> 1\ 600$ mg/jour) et l'acide acétylsalicylique à fortes doses ($\geq 1,3$ g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pémétréxed et par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pémétréxed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique et de pémétréxed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétréxed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à fortes doses doit être évitée les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données concernant les éventuelles interactions avec les AINS à demi-vie longue, tels que le piroxicam ou le rofecoxib, leur administration concomitante avec le pémétréxed chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée doit être interrompue pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la toxicité, en particulier gastrointestinale et de la myelosuppression du pémétréxed.

Le pémétréxed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pémétréxed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 et CYP1A2.

Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients cancéreux, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours des maladies, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et les cytotoxiques, imposent s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalised Ratio).

Association concomitante contre-indiquée

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Association concomitante déconseillée

Vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune, pour lequel l'association concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt.

Grossesse

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du pémétréxed chez la femme enceinte, cependant le pémétréxed, comme d'autres anti-métabolites, est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En effet, les études chez l'animal mettent en évidence une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétréxed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf cas de nécessité absolue, après avoir évalué le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si le pémétréxed est excrété dans le lait maternel et un risque d'effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le pémétréxed (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, il a été rapporté que le pémétréxed pouvait causer une fatigue. Si cet effet se produit, les patients doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés reliés au pémétréxed, utilisé en monothérapie ou en association, sont une dépression médullaire à type d'anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie ; ainsi que des toxicités gastro-intestinales, à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. D'autres effets indésirables incluent : toxicités rénales, élévation des aminotransférases, alopecie, fatigue, déshydratation, éruption cutanée, infection/sepsis et neuropathie. Des effets rarement observés incluent : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, associés au pémétréxed utilisé soit en monothérapie soit en association avec le cisplatine, issus des études pivotales d'enregistrement (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN et PARAMOUNT) et de la notification spontanée post-commercialisation.

Les événements indésirables sont listés par classe de système d'organes selon la classification MedDRA. La convention suivante a été utilisée pour la classification par fréquence : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4. Fréquences des événements indésirables de tout grade, quel que soit le lien de causalité, issus des études pivotales d'enregistrement : JMEI (pémétréxed *versus* docétaxel), JMDB (pémétréxed et cisplatine *versus* gemcitabine et cisplatine), JMCH (pémétréxed plus cisplatine *versus* cisplatine), JMEN et PARAMOUNT (pémétréxed plus le meilleur traitement symptomatique *versus* placebo plus le meilleur traitement symptomatique) et de la notification spontanée post-commercialisation.

| Classe de système d'organes (MedDRA) | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---|--|--|--|--------------------------------|----------------------|------------------------|
| Infections et infestations | Infection ^a Pharyngite | Sepsis ^b | | | Dermo-hypodermitique | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie Leucopénie Diminution de l'hémoglobine | Neutropénie fébrile Diminution du nombre de plaquettes | Pancytopénie | Anémie hémolytique auto-immune | | |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité | | Choc anaphylactique | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Déshydratation | | | | |
| Affections du système nerveux | | Trouble du goût Neuropathie périphérique motrice Neuropathie périphérique sensorielle Sensations vertigineuses | Accident vasculaire cérébral Accident vasculaire cérébral ischémique Hémorragie intracrânienne | | | |
| Affections oculaires | | Conjonctivite Sécheresse oculaire Hypersécrétion lacrymale Kératoconjonctivite sèche Œdème palpébral Maladie de la surface oculaire | | | | |
| Affections cardiaques | | Insuffisance cardiaque Arythmie | Angor Infarctus du myocarde Coronaropathie Arythmie supraventriculaire | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|----------|--|--|
| | | | aire | | | |
| Affections vasculaires | | | Ischémie périphérique ^c | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Embolie pulmonaire Pneumopathie interstitielle ^{bd} | | | |
| Affections gastro-intestinales | Stomatite Anorexie Vomissement Diarrhée Nausées | Dyspepsie Constipation Douleur abdominale | Hémorragie rectale Hémorragie gastro-intestinale Perforation intestinale Œsophagite Colite ^e | | | |
| Affections hépatobiliaires | | Elévation de l'alanine aminotransférase Elévation de l'aspartate aminotransférase | | Hépatite | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Eruption cutanée Exfoliation cutanée | Hyperpigmentation Prurit Erythème polymorphe Alopécie Urticaire | | Erythème | Syndrome de Stevens-Johnson ^b Nécrolyse épidermique toxique ^b Pemphigoïde Dermatite bulleuse Epidermolyse bulleuse acquise Œdème érythémateux ^f Pseudocellulite Dermatite Eczéma Prurigo | |
| Affections du rein et des voies urinaires | Diminution de la clairance de la créatinine Augmentation de la créatininémie ^e | Insuffisance rénale Diminution du débit de filtration glomérulaire | | | | Diabète insipide néphrogénique Nécrose tubulaire rénale |
| Troubles | Fatigue | Pyrexie | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|
| généraux et anomalies au site d'administration | | Douleur Œdème Douleur thoracique Inflammation des muqueuses | | | | |
| Investigations | | Elévation de la gamma-glutamyltransférase | | | | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | Œsophagite radique Pneumopathie radique | Phénomène de rappel de la zone irradiée | | |

^a avec et sans neutropénie

^b avec des cas d'issue fatale

^c conduisant parfois à une nécrose des extrémités

^d avec une insuffisance respiratoire

^e observé uniquement en association avec le cisplatine

^f principalement des membres inférieurs

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : [voir Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensitive et éruption cutanée. Les complications prévisibles d'un surdosage incluent la dépression médullaire, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, une infection avec ou sans fièvre, une diarrhée et/ou une mucite peuvent être rapportées. En cas de suspicion de surdosage, la numération-formule sanguine des patients doit être surveillée et un traitement symptomatique sera mis en oeuvre, selon les cas. L'utilisation d'acide folinique/folinate de calcium dans la prise en charge d'un surdosage de pémétrexed doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, Analogues de l'acide folique, Code ATC: L01BA04.

Le pémétrexed est un agent antinéoplasique antifolate multi-cible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pémétrexed se comporte comme un anti-folate multi-cible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides puriques. Le pémétrexed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits et les protéines membranaires

transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pémétréxed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folyl-polyglutamate synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendant qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglummatés ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

Efficacité clinique

Mésothéliome

L'étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant le pémétréxed plus cisplatine *versus* cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure a montré que les patients traités par le pémétréxed et cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en terme de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B₁₂ a été introduite dans le traitement des patients afin d'en réduire la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été effectuée sur la population de tous les patients randomisés dans un des bras ayant reçu le traitement correspondant (patients randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée chez les patients qui ont reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B₁₂ pendant toute la durée de leur traitement (patients totalement supplémentés). Les résultats d'efficacité de ces analyses sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5. Résultats d'efficacité du pémétréxed+cisplatine *versus* cisplatine dans le mésothéliome pleural malin

| Paramètre d'efficacité | Patients randomisés et traités | | Patients totalement supplémentés | |
|---|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | Pémétréxed/cisplatine (N = 226) | Cisplatine (N = 222) | pémétréxed/cisplatine (N = 168) | Cisplatine (N = 163) |
| Survie globale médiane (mois) (IC 95 %) | 12,1 (10,0 - 14,4) | 9,3 (7,8 - 10,7) | 13,3 (11,4 - 14,9) | 10,0 (8,4 - 11,9) |
| Test du log-rank (p ^a) | 0,020 | | 0,051 | |
| Temps médian jusqu'à progression tumorale (mois) (IC 95 %) | 5,7 (4,9 - 6,5) | 3,9 (2,8 - 4,4) | 6,1 (5,3 - 7,0) | 3,9 (2,8 - 4,5) |
| Test du log-rank (p ^a) | 0,001 | | 0,008 | |
| Temps jusqu'à échec du traitement (mois) (IC 95 %) | 4,5 (3,9 - 4,9) | 2,7 (2,1 - 2,9) | 4,7 (4,3 - 5,6) | 2,7 (2,2 - 3,1) |
| Test du log-rank (p ^a) | 0,001 | | 0,001 | |
| Taux de réponse globale ^b (IC 95 %) | 41,3 % (34,8 - 48,1) | 16,7 % (12,0 - 22,2) | 45,5 % (37,8 - 53,4) | 19,6 % (13,8 - 26,6) |
| Test exact de Fisher (p ^a) | < 0,001 | | < 0,001 | |

Abréviation : IC = intervalle de confiance

^a La valeur de p s'applique à la comparaison entre les bras

^b Dans le bras pémétréxed/cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients supplémentés totalement (N = 167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement importants (douleur et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras pémétréxed/cisplatine (212 patients) comparé au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée en utilisant l'échelle des symptômes du cancer du poumon « Lung Cancer Symptom Scale ».

Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont été également observées. La différence entre les deux bras a été démontrée par l'amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras pémétréxed /cisplatine et la détérioration de celle-ci au cours du temps dans le bras contrôle.

Les données chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin traités par du pémétréxed seul sont limitées. Le pémétréxed a été étudié à la dose de 500 mg/m² en monothérapie chez 64 patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

CBNPC, traitement en seconde ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant le pémétréxed *versus* le docétaxel chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a montré des temps de survie globale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétréxed (population en Intention de traiter n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (population en Intention de traiter n = 288). La chimiothérapie antérieure n'incluait pas le pémétréxed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en termes de survie globale a été réalisée. Les résultats étaient en faveur du pémétréxed comparé au docétaxel dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 399, 9,3 *versus* 8,0 mois, risque relatif ajusté = 0,78; 95% IC = 0,61-1,00, p = 0,047) et en faveur du docétaxel dès lors que l'histologie était de type carcinome à cellules épidermoïdes (n = 172, 6,2 *versus* 7,4 mois, risque relatif ajusté = 1,56; 95% IC = 1,08-2,26, p = 0,018). Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité du pémétréxed.

Des données cliniques limitées d'une étude à part, de phase 3, contrôlée, suggèrent que les données d'efficacité (survie globale, survie sans progression) de pémétréxed sont similaires entre les patients précédemment prétraités par docétaxel (n = 41) et les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par docétaxel (n = 540).

Tableau 6. Résultats d'efficacité du pémétréxed *versus* docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT

| | Pémétréxed | Docétaxel |
|---|---------------------|---------------------|
| Survie (mois) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Médiane (mois) | 8,3 | 7,9 |
| ▪ IC 95 % pour la médiane | (7,0 - 9,4) | (6,3 - 9,2) |
| ▪ HR | 0,99 | 0,99 |
| ▪ IC 95 % pour le HR | (0,82 - 1,20) | (0,82 - 1,20) |
| ▪ Test de Non-inferiorité (HR) valeur du p | 0,226 | 0,226 |
| Survie sans Progression (mois) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Médiane | 2,9 | 2,9 |
| ▪ HR (IC 95 %) | 0,97 (0,82 - 1,16) | 0,97 (0,82 - 1,16) |
| Temps jusqu'à échec du traitement (mois) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Médiane | 2,3 | 2,1 |
| ▪ HR (95 % IC) | 0,84 (0,71 - 0,997) | 0,84 (0,71 - 0,997) |

| | | |
|---|------------------|------------------|
| Réponse (n : qualifié pour la réponse) | (n = 264) | (n = 274) |
| ▪ Taux de réponse (%) (IC 95 %) | 9,1 (5,9 - 13,2) | 8,8 (5,7 - 12,8) |
| ▪ Maladie stable (%) | 45,8 | 46,4 |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; HR : risque relatif ; ITT : Population en Intention de Traiter ; n = taille population totale.

CBNPC, traitement en première ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant le pémétréxed plus cisplatine *versus* gemcitabine plus cisplatine chez les patients chimio naïfs atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) a montré que le pémétréxed plus cisplatine (population en Intention de Traiter (ITT) n = 862) avait atteint son objectif principal et montrait une efficacité clinique similaire à la gemcitabine plus cisplatine (population en ITT n = 863) en survie globale (risque relatif ajusté 0,94 ; 95 % IC = 0,84 - 1,05). Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1.

L'analyse primaire d'efficacité était basée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont été également évaluées sur la population Qualifiée au Protocole (QP). Les analyses d'efficacité utilisant la population QP sont en accord avec celles utilisant la population en ITT et soutiennent la non-infériorité de pémétréxed-cisplatine *versus* gemcitabine-cisplatine.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires entre les bras de traitement : la médiane de la SSP était de 4,8 mois pour le pémétréxed plus cisplatine *versus* 5,1 mois pour gemcitabine plus cisplatine (risque relatif ajusté 1,04 ; 95 % IC = 0,94 - 1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (95% IC = 27,3 - 33,9) pour le pémétréxed plus cisplatine *versus* 28,2 % (95% IC = 25,0 - 31,4) pour gemcitabine plus cisplatine. Les données sur la SSP étaient partiellement confirmées par une revue indépendante (400/1 725 patients étaient sélectionnés au hasard pour cette revue).

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a démontré des différences cliniquement pertinentes en termes de survie en fonction de l'histologie, voir tableau ci-dessous.

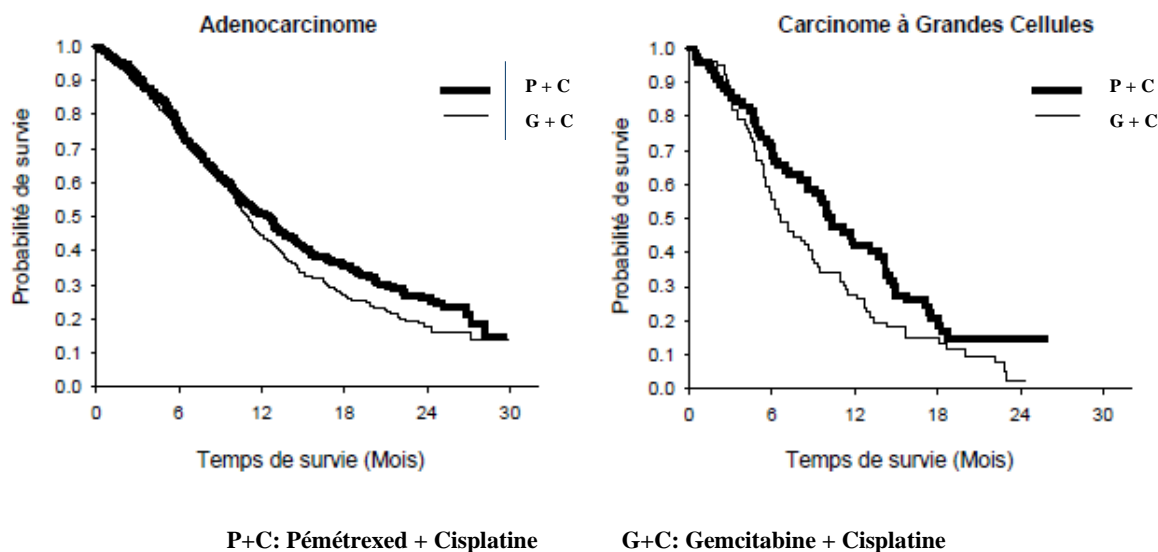
Tableau 7. Résultats d'efficacité du pémétréxed +cisplatine *versus* gemcitabine + cisplatine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petite cellule – population en ITT et sous-groupes histologiques.

| Population en ITT et sous-groupes histologiques | Médiane de survie globale en mois (95 % IC) | | | | Risque Relatif (HR) ajusté (95 % IC) | Supériorité valeur p |
|---|---|---------|--------------------------|---------|--------------------------------------|----------------------|
| | pémétréxed + cisplatine | | Gemcitabine + cisplatine | | | |
| Population en ITT (N = 1 725) | 10,3 (9,8 – 11,2) | N = 862 | 10,3 (9,6 – 10,9) | N = 863 | 0,94 ^a (0,84 – 1,05) | 0,259 |
| Adenocarcinome (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 |
| Grandes cellules (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 |
| Autre (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 |
| Cellules squameuses (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 |

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; ITT : Population en Intention de Traiter ; N = taille population totale.

^a statistiquement significatif pour la non infériorité, un intervalle de confiance entier pour le risque relatif bien en-dessous de 1,17645 fois la marge de non-infériorité ($p < 0,001$).

Graphique de Kaplan Meier sur la survie globale par histologie



Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité du pémétrexed plus cisplatine.

Les patients traités avec le pémétrexed et cisplatine nécessitaient moins de transfusions (16,4% *versus* 28,9 %, $p < 0,001$), de transfusions de globules rouges (16,1% *versus* 27,3 %, $p < 0,001$) et de transfusions de plaquettes (1,8% *versus* 4,5 %, $p = 0,002$). Les patients nécessitaient également une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4% *versus* 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% *versus* 6,1 %, $p = 0,004$), et de préparations à base de fer (4,3% *versus* 7,0 %, $p = 0,021$).

CBNPC, traitement de maintenance

JMEN

Une étude clinique de phase 3 (JMEN) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du traitement de maintenance par le pémétrexed plus meilleurs soins de support (BSC) ($n = 441$) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) ($n = 222$) chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec la gemcitabine, le paclitaxel, ou le docétaxel. Le doublet en traitement de première ligne contenant le pémétrexed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la tolérance ont été évaluées dès randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). La médiane du nombre de cycles reçus par les patients a été de 5 cycles dans le bras pémétrexed et de 3,5 dans le bras placebo. Un total de 213 patients (48,3 %) a complété ≥ 6 cycles de traitement et un total de 103 patients (23,4 %) a complété ≥ 10 cycles de traitement avec le pémétrexed.

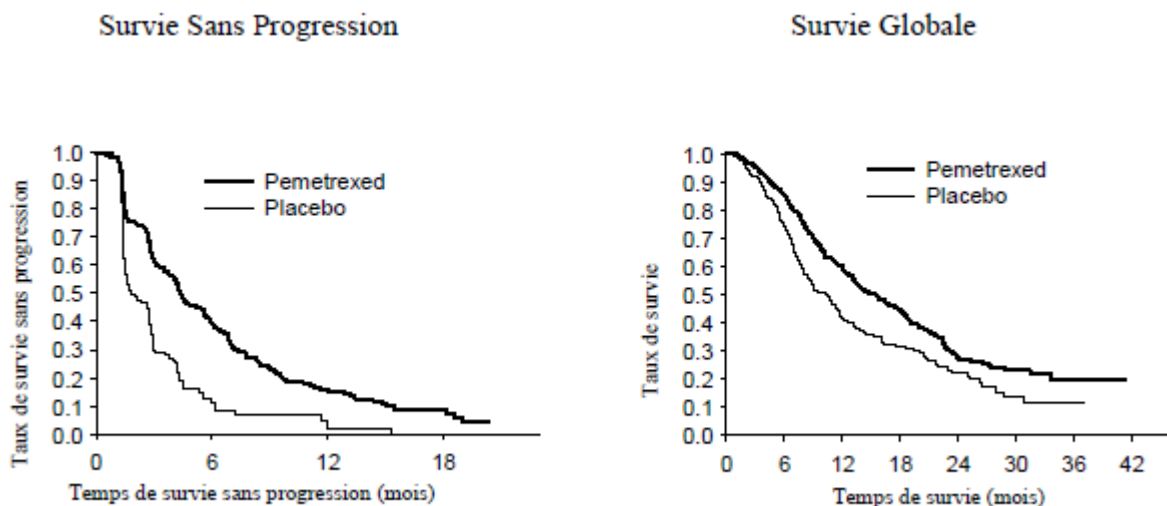
L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative en SSP dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo ($n = 581$, population revue indépendamment ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60, 95 % IC : 0,49 - 0,73, $p < 0,00001$). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP. La survie globale médiane pour la population globale ($n = 663$) était de 13,4 mois pour le bras pémétrexed et 10,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,79 (95 % IC = 0,65 - 0,95 ; $p = 0,01192$).

En accord avec les autres études cliniques avec le pémétréxed, une différence en termes d'efficacité en fonction de l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN. Pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 430, population revue indépendamment) la SSP médiane était de 4,4 mois pour le bras pémétréxed et de 1,8 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,47 (95 % IC = 0,37 – 0,60, p = 0,00001). La survie globale médiane pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 481) était de 15,5 mois pour le bras pémétréxed et 10,3 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,70 (95% IC = 0,56-0,88, p = 0,002). En incluant la phase d'induction, la survie globale médiane chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois pour le bras pémétréxed et 13,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,71 (95% IC = 0,56-0,88, p = 0,002).

Les résultats sur la SSP et la survie globale chez les patients avec une histologie de type épidermoïde n'ont suggéré aucun avantage pour le pémétréxed par rapport au placebo.

Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes observées concernant le profil de sécurité du pémétréxed au sein des sous-groupes histologiques.

JMEN : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale versus placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde :



PARAMOUNT

Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du pémétréxed poursuivi en traitement de maintenance plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 359) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 180) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde et dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet pémétréxed associé au cisplatine. Parmi les 939 patients traités par pémétréxed plus cisplatine en induction, 539 patients ont été randomisés pour un traitement de maintenance par pémétréxed ou par placebo. Parmi les patients randomisés, 44,9% avaient une réponse complète ou partielle et 51,9% avaient une maladie stable suite au traitement pémétréxed plus cisplatine en induction. Les patients randomisés pour le traitement de maintenance devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement pémétréxed plus cisplatine en induction et le début du traitement de maintenance était de 2,96 mois pour les deux bras de traitement (bras pémétréxed et bras placebo). Les patients randomisés ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées à partir de la randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement

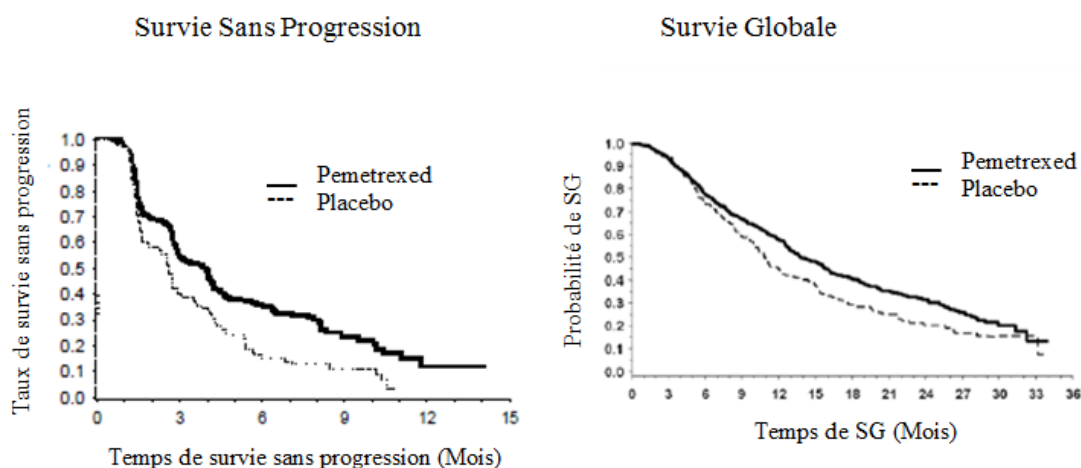
de maintenance avec le pémétréxed et 4 cycles de placebo. Un total de 169 patients (47,1 %) ont reçu au moins 6 cycles de pémétréxed en traitement de maintenance, ce qui représente un total d'au moins 10 cycles de pémétréxed.

L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la Survie Sans Progression (SSP) dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (n = 472, revue indépendante de la population ; médianes respectives de 3,9 mois et 2,6 mois) (risque relatif = 0,64, IC à 95 % : 0,51 - 0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP.

Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement par pémétréxed plus cisplatine en induction, était de 6,9 mois pour le bras pémétréxed et 5,6 mois pour le bras placebo (risque relatif = 0,59, IC à 95% : 0,47 - 0,74).

Suite à un traitement d'induction avec pémétréxed plus cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétréxed était statistiquement supérieur au placebo pour la Survie Globale (SG) (médiane de 13,9 mois versus 11,0 mois, HR = 0,78, 95%IC=0,64-0,96, p=0,0195). Au moment de l'analyse finale de la survie, 28,7% des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétréxed versus 21,7% dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par le pémétréxed était constant au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse à l'induction, le Performance Status ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de SG et SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans des patients sous pémétréxed étaient de 58% et 32% respectivement, comparés à 45% et 21% pour les patients sous placebo. Depuis le début du traitement d'induction de première ligne avec pémétréxed plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétréxed et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR=0,78, 95%IC=0,64-0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3% pour le pémétréxed et 71,7% pour le placebo.

PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) pour le pémétréxed poursuivi en maintenance versus placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurée depuis la randomisation) :



Les profils de sécurité du pémétréxed en maintenance dans les 2 études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du pémétréxed dans tous les

sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides recevant des doses de 0,2 à 838 mg/m², en perfusion de 10 minutes.

Distribution

Le pémétréxed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m². Des études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas notablement modifiée par une insuffisance rénale, de quelque degré qu'elle soit.

Métabolisme

Le métabolisme hépatique du pémétréxed est limité.

Élimination

Le pémétréxed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des premières 24 heures suivant l'administration. Les études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques 3). La clairance systémique totale est de 91,8 ml/min et la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min). La variabilité inter-individuelle de la clairance est modérée (19,3 %).

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed ne sont pas influencés par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B₁₂ par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétréxed.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique totale (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C_{max}) augmentent proportionnellement à la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétréxed sont constantes d'un cycle à l'autre.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétréxed à des souris gravides s'est traduite par une diminution de la viabilité des fœtus, une diminution du poids des fœtus, une ossification incomplète du squelette et des fentes palatines.

L'administration de pémétréxed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fertilité et par une atrophie testiculaire. Dans une étude conduite chez le chien beagle avec injection de bolus intraveineux pendant 9 mois, des effets sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) ont été observés. Cela suggère que le pémétréxed peut altérer la fertilité masculine. La fertilité féminine n'a pas été étudiée.

Le pémétréxed n'a pas montré de potentiel mutagène que ce soit dans le test d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou dans le test d'Ames. Le pémétréxed s'est montré clastogène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de souris.

Il n'a pas été conduit d'étude sur le potentiel carcinogène du pémétréxed.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Acide chlorhydrique (E507) (ajustement du pH)
Trométamol (ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Le pémétréxed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate. En l'absence d'autres études de compatibilité, le pémétréxed ne doit pas être administré avec d'autres médicaments.

PEMETREXED FRESENIUS KABI contient du trométamol comme excipient. Le trométamol est incompatible avec le cisplatine, car celui-ci est dégradé en présence de trométamol. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Les lignes de perfusion doivent être rincées après l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI.

6.3 Durée de conservation

Flacon non entamé

2 ans

Solution reconstituée et solution diluée

Lorsqu'elles sont préparées selon les instructions, les solutions reconstituées et diluées de PEMETREXED FRESENIUS KABI ne contiennent pas de conservateur antibactérien. La stabilité physique et chimique de la solution reconstituée de pémétréxed a été démontrée pendant 24 heures à température réfrigérée.

Pour la solution diluée de pémétréxed, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 21 jours à température réfrigérée et 7 jours à température ambiante.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon rond en verre incolore, clair, de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc de 20 mm de diamètre et serti d'une capsule en aluminium de type flip-off verte, contenant 100 mg de pémétréxed.
Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pémétréxed pour administration par perfusion intraveineuse.
- Calculer la dose et le nombre de flacons de PEMETREXED FRESENIUS KABI nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétréxed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
- Reconstituer le flacon de 100 mg avec 4,2 ml de solution pour perfusion de glucose à 5%, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pémétréxed. Agiter délicatement

jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. Une dilution ultérieure est nécessaire.

- Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétréxed doit être alors dilué pour atteindre 100 ml avec une solution pour perfusion de glucose à 5%, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
- Les solutions pour perfusion de pémétréxed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.
- Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
- Les solutions de pémétréxed sont à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation et précautions d'administration

Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pémétréxed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les agents cytostatiques. Le pémétréxed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétréxed. Quelques cas d'extravasation de pémétréxed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1115/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22 juillet 2016.

Date du dernier renouvellement : 21 avril 2021.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{JJ/MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PEMETREXED FRESENIUS KABI 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).
Après reconstitution (voir rubrique 6.6), chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétrexed.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Poudre lyophilisée ou solide blanc à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin

PEMETREXED FRESENIUS KABI, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Cancer bronchique non à petites cellules

PEMETREXED FRESENIUS KABI, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

PEMETREXED FRESENIUS KABI est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé (voir rubrique 5.1).

PEMETREXED FRESENIUS KABI est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie

PEMETREXED FRESENIUS KABI en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de PEMETREXED FRESENIUS KABI est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m² de surface corporelle en perfusion de 2 heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pémétrexed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après la perfusion de cisplatine (se référer à la rubrique 6.2 et au Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).

PEMETREXED FRESENIUS KABI en monothérapie

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de PEMETREXED FRESENIUS KABI est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Prémédication

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pémétréxed. La posologie de corticoïdes doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Afin de réduire la toxicité du pémétréxed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (voir rubrique 4.4). Les patients doivent prendre par voie orale de l'acide folique ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes) quotidiennement. Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de pémétréxed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de pémétréxed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B₁₂ (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de pémétréxed puis une fois tous les trois cycles. Les injections ultérieures de vitamine B₁₂ peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de pémétréxed.

Surveillance

Avant chaque administration de pémétréxed, une numération-formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes et du nombre de leucocytes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale. Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1 500 cellules/mm³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm³.

La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 45 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.

Ajustements de la dose

Au début d'un nouveau cycle, les ajustements de dose s'appuieront sur la numération formule sanguine au nadir et la toxicité non hématologique maximale observée au cours du cycle précédent. Le traitement peut être différé le temps nécessaire à la récupération. Dès récupération, les patients doivent être à nouveau traités selon les recommandations des tableaux 1, 2 et 3, qui concernent PEMETREXED FRESENIUS KABI utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

| Tableau 1 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques | |
|--|--|
| Au nadir : PNN < 500 /mm ³ et plaquettes ≥ 50 000 /mm ³ | 75 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ quel que soit le taux de PNN | 75 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ avec saignement ^a , quel que soit le taux de PNN | 50 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine) |

^a Ces critères répondent à la définition des saignements ≥ Grade 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

Si le patient développe des toxicités non-hématologiques ≥ grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être suspendu jusqu'à résolution à un

niveau inférieur ou égal au niveau initial du patient avant traitement. Le traitement doit être poursuivi selon les recommandations du tableau 2.

| Tableau 2 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques^{a,b} | | |
|--|--|--|
| | Dose de pémétréxed (mg/m²) | Dose de cisplatine (mg/m²) |
| Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucite | 75 % de la dose précédente | 75 % de la dose précédente |
| Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4 | 75 % de la dose précédente | 75 % de la dose précédente |
| Mucite de grade 3 ou 4 | 50 % de la dose précédente | 100 % de la dose précédente |

^a Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

^b A l'exclusion d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de PEMETREXED FRESENIUS KABI et de cisplatine comme précisé dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

| Tableau 3 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité | | |
|---|--|--|
| Grade CTC^a | Dose de pémétréxed (mg/m²) | Dose de cisplatine (mg/m²) |
| 0 - 1 | 100 % de la dose précédente | 100 % de la dose précédente |
| 2 | 100 % de la dose précédente | 50 % de la dose précédente |

^a Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

Le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose ou immédiatement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

Populations particulières

Sujets âgés

Au cours des essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients de 65 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients ne sont pas nécessaires.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de PEMETREXED FRESENIUS KABI dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique non à petites cellules.

Insuffisants rénaux

(formule standard de Cockcroft et Gault ou taux de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de clairance plasmatique Tc99m-DTPA) : le pémétréxed est essentiellement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Dans les études cliniques, des ajustements de doses autres que celles préconisées pour l'ensemble des patients n'ont pas été nécessaires chez les patients dont la clairance de la créatinine était ≥ 45 ml/min. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 45 ml/min, les données sont insuffisantes ; l'utilisation du pémétréxed n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisants hépatiques

Aucune relation entre le taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale et la pharmacocinétique du pémétréxed n'a été identifiée. Toutefois, il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez des patients ayant une atteinte hépatique avec un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la limite

supérieure de la normale et/ou un taux d'aminotransférases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

Mode d'administration

PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré par voie intraveineuse. PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI et pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de PEMETREXED FRESENIUS KABI avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Association concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le pémétrexed peut entraîner une dépression médullaire, qui se manifeste par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopénie) (voir rubrique 4.8). La myelosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour myelosuppression pendant le traitement, et le pémétrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur $\geq 1\,500$ cellules/mm³ et leur taux de plaquettes à une valeur $\geq 100\,000$ cellules/mm³. Les réductions de doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observés lors du cycle précédent (voir rubrique 4.2).

Une moindre toxicité et une réduction des toxicités hématologiques et non-hématologiques de grade 3/4 telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénies de grade 3/4 ont été rapportées lorsqu'une prémédication par acide folique et vitamine B₁₂ était administrée. Tous les patients traités par le pémétrexed doivent donc être informés de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la vitamine B₁₂ comme mesure prophylactique afin de réduire la toxicité liée au traitement (voir rubrique 4.2).

Des réactions cutanées ont été rapportées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie préalable. Une prémédication par dexaméthasone (ou équivalent) peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (voir rubrique 4.2).

Un nombre insuffisant de patients présentant une clairance de la créatinine < 45 ml/min a été étudié. Par conséquent, l'utilisation du pémétrexed chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique ($> 1,3$ g par jour) les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée susceptibles de recevoir un traitement par le pémétrexed, les AINS à demi-vie longue doivent être interrompus pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces événements sont survenus présentaient des facteurs de risque rénaux,

incluant une déshydratation, une hypertension ou un diabète préexistants. Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont également été rapportés après commercialisation en cas d'utilisation du pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart de ces événements ont disparu après l'arrêt du pémétréxed. Les patients doivent être régulièrement surveillés pour détecter une nécrose tubulaire aiguë, une diminution de la fonction rénale ainsi que les signes et symptômes du diabète insipide néphrogénique (dont l'hypermnatrémie, par exemple).

L'effet d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pémétréxed n'est pas entièrement défini.

Une étude de phase 2 du pémétréxed conduite chez 31 patients atteints de tumeurs solides et ayant un troisième secteur liquidien stable a démontré qu'il n'y avait pas de différence en termes de concentrations plasmatiques normalisées et de clairance du pémétréxed, comparés aux patients n'ayant pas de troisième secteur liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'une collection du troisième secteur liquidien avant l'administration de pémétréxed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétréxed administré en association avec le cisplatine, une déshydratation sévère a été observée. En conséquence, les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après l'administration du traitement.

Des effets cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, et des effets cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pémétréxed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8).

L'immunodépression est fréquente chez les patients cancéreux. En conséquence, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed et pendant 6 mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pémétréxed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra d'agir avec précaution lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

Des cas de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie des semaines ou des années auparavant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le pémétréxed est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer la clairance du pémétréxed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également secrétées au niveau tubulaire (par exemple : le

probénécide, la pénicilline) pourrait diminuer la clairance du pémétréxed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pémétréxed. Si nécessaire, la clairance de la créatinine devra être étroitement surveillée.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tel que l'ibuprofène $> 1\ 600$ mg/jour) et l'acide acétylsalicylique à fortes doses ($\geq 1,3$ g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pémétréxed et par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pémétréxed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique et de pémétréxed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétréxed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à fortes doses doit être évitée les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données concernant les éventuelles interactions avec les AINS à demi-vie longue, tels que le piroxicam ou le rofecoxib, leur administration concomitante avec le pémétréxed chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée doit être interrompue pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la toxicité, en particulier gastrointestinale et de la myelosuppression du pémétréxed.

Le pémétréxed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pémétréxed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 et CYP1A2.

Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients cancéreux, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours des maladies, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et les cytotoxiques, imposent s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalised Ratio).

Association concomitante contre-indiquée

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Association concomitante déconseillée

Vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune, pour lequel l'association concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt.

Grossesse

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du pémétréxed chez la femme enceinte, cependant le pémétréxed, comme d'autres anti-métabolites, est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En effet, les études chez l'animal mettent en évidence une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétréxed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf cas de nécessité absolue, après avoir évalué le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si le pémétréxed est excrété dans le lait maternel et un risque d'effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le pémétréxed (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, il a été rapporté que le pémétréxed pouvait causer une fatigue. Si cet effet se produit, les patients doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés reliés au pémétréxed, utilisé en monothérapie ou en association, sont une dépression médullaire à type d'anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie ; ainsi que des toxicités gastro-intestinales, à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. D'autres effets indésirables incluent : toxicités rénales, élévation des aminotransférases, alopecie, fatigue, déshydratation, éruption cutanée, infection/sepsis et neuropathie. Des effets rarement observés incluent : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, associés au pémétréxed utilisé soit en monothérapie soit en association avec le cisplatine, issus des études pivotales d'enregistrement (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN et PARAMOUNT) et de la notification spontanée post-commercialisation.

Les événements indésirables sont listés par classe de système d'organes selon la classification MedDRA. La convention suivante a été utilisée pour la classification par fréquence : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100, < 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000, < 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4. Fréquences des événements indésirables de tout grade, quel que soit le lien de causalité, issus des études pivotales d'enregistrement : JMEI (pémétréxed *versus* docétaxel), JMDB (pémétréxed et cisplatine *versus* gemcitabine et cisplatine), JMCH (pémétréxed plus cisplatine *versus* cisplatine), JMEN et PARAMOUNT (pémétréxed plus le meilleur traitement symptomatique *versus* placebo plus le meilleur traitement symptomatique) et de la notification spontanée post-commercialisation.

| Classe de système d'organes (MedDRA) | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---|--|--|--|--------------------------------|-------------------|------------------------|
| Infections et infestations | Infection ^a Pharyngite | Sepsis ^b | | | Dermo-hypodermite | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie Leucopénie Diminution de l'hémoglobine | Neutropénie fébrile Diminution du nombre de plaquettes | Pancytopénie | Anémie hémolytique auto-immune | | |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité | | Choc anaphylactique | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Déshydratation | | | | |
| Affections du système nerveux | | Trouble du goût Neuropathie périphérique motrice Neuropathie périphérique sensorielle Sensations vertigineuses | Accident vasculaire cérébral Accident vasculaire cérébral ischémique Hémorragie intracrânienne | | | |
| Affections oculaires | | Conjonctivite Sécheresse oculaire Hypersécrétion lacrymale Kératoconjonctivite sèche Œdème palpébral Maladie de la surface oculaire | | | | |
| Affections cardiaques | | Insuffisance cardiaque Arythmie | Angor Infarctus du myocarde Coronaropathie Arythmie | | | |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|----------|--|--|
| | | | supraventricul aire | | | |
| Affections vasculaires | | | Ischémie périphérique ^c | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Embolie pulmonaire Pneumopathie interstitielle ^{bd} | | | |
| Affections gastro- intestinales | Stomatite Anorexie Vomissement Diarrhée Nausées | Dyspepsie Constipation Douleur abdominale | Hémorragie rectale Hémorragie gastro- intestinale Perforation intestinale Œsophagite Colite ^e | | | |
| Affections hépatobiliaires | | Elévation de l'alanine aminotransfé rase Elévation de l'aspartate aminotransfé rase | | Hépatite | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Eruption cutanée Exfoliation cutanée | Hyperpigme ntation Prurit Erythème polymorphe Alopécie Urticaire | | Erythème | Syndrome de Stevens- Johnson ^b Nécrolyse épidermiq ue toxique ^b Pemphigoï de Dermatite bulleuse Epider- molyse bulleuse acquise Œdème érythémate ux ^f Pseudocell ulite Dermatite Eczéma Prurigo | |
| Affections du rein et des voies urinaires | Diminution de la clairance de la créatinine Augmentation de la créatininémie ^e | Insuffisance rénale Diminution du débit de filtration glomérulaire | | | | Diabète insipide néphrogéni que Nécrose tubulaire rénale |

| | | | | | | |
|--|---------|---|--|---|--|--|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue | Pyrexie Douleur Œdème Douleur thoracique Inflammation des muqueuses | | | | |
| Investigations | | Elévation de la gamma-glutamyltransférase | | | | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | Œsophagite radique Pneumopathie radique | Phénomène de rappel de la zone irradiée | | |

^a avec et sans neutropénie

^b avec des cas d'issue fatale

^c conduisant parfois à une nécrose des extrémités

^d avec une insuffisance respiratoire

^e observé uniquement en association avec le cisplatine

^f principalement des membres inférieurs

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

[voir Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensitive et éruption cutanée. Les complications prévisibles d'un surdosage incluent la dépression médullaire, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, une infection avec ou sans fièvre, une diarrhée et/ou une mucite peuvent être rapportées. En cas de suspicion de surdosage, la numération-formule sanguine des patients doit être surveillée et un traitement symptomatique sera mis en œuvre, selon les cas. L'utilisation d'acide folinique/folinate de calcium dans la prise en charge d'un surdosage de pémétréxed doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, Analogues de l'acide folique, Code ATC: L01BA04.

Le pémétréxed est un agent antinéoplasique antifolate multi-cible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pémétréxed se comporte comme un anti-folate multi-cible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides puriques. Le pémétréxed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits et les protéines membranaires

transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pémétréxed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folyl-polyglutamate synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendant qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglumamates ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

Efficacité clinique

Mésothéliome

L'étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant le pémétréxed plus cisplatine *versus* cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure a montré que les patients traités par le pémétréxed et cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en terme de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B₁₂ a été introduite dans le traitement des patients afin d'en réduire la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été effectuée sur la population de tous les patients randomisés dans un des bras ayant reçu le traitement correspondant (patients randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée chez les patients qui ont reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B₁₂ pendant toute la durée de leur traitement (patients totalement supplémentés). Les résultats d'efficacité de ces analyses sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5. Résultats d'efficacité du pémétréxed+cisplatine *versus* cisplatine dans le mésothéliome pleural malin

| Paramètre d'efficacité | Patients randomisés et traités | | Patients totalement supplémentés | |
|---|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | pémétréxed/cisplatine (N = 226) | Cisplatine (N = 222) | pémétréxed/cisplatine (N = 168) | Cisplatine (N = 163) |
| Survie globale médiane (mois) (IC 95 %) | 12,1 (10,0 - 14,4) | 9,3 (7,8 - 10,7) | 13,3 (11,4 - 14,9) | 10,0 (8,4 - 11,9) |
| Test du log-rank (p ^a) | 0,020 | | 0,051 | |
| Temps médian jusqu'à progression tumorale (mois) (IC 95 %) | 5,7 (4,9 - 6,5) | 3,9 (2,8 - 4,4) | 6,1 (5,3 - 7,0) | 3,9 (2,8 - 4,5) |
| Test du log-rank (p ^a) | 0,001 | | 0,008 | |
| Temps jusqu'à échec du traitement (mois) (IC 95 %) | 4,5 (3,9 - 4,9) | 2,7 (2,1 - 2,9) | 4,7 (4,3 - 5,6) | 2,7 (2,2 - 3,1) |
| Test du log-rank (p ^a) | 0,001 | | 0,001 | |
| Taux de réponse globale ^b (IC 95 %) | 41,3 % (34,8 - 48,1) | 16,7 % (12,0 - 22,2) | 45,5 % (37,8 - 53,4) | 19,6 % (13,8 - 26,6) |
| Test exact de Fisher (p ^a) | < 0,001 | | < 0,001 | |

Abréviation : IC = intervalle de confiance

^a La valeur de p s'applique à la comparaison entre les bras

^b Dans le bras pémétréxed/cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients supplémentés totalement (N = 167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement importants (douleur et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras pémétréxed/cisplatine (212 patients) comparé au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée en utilisant l'échelle des symptômes du cancer du poumon « Lung Cancer Symptom Scale ».

Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont été également observées. La différence entre les deux bras a été démontrée par l'amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras pémétréxed /cisplatine et la détérioration de celle-ci au cours du temps dans le bras contrôle.

Les données chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin traités par du pémétréxed seul sont limitées. Le pémétréxed a été étudié à la dose de 500 mg/m² en monothérapie chez 64 patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

CBNPC, traitement en seconde ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant le pémétréxed *versus* le docétaxel chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a montré des temps de survie globale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétréxed (population en Intention de traiter n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (population en Intention de traiter n = 288). La chimiothérapie antérieure n'incluait pas le pémétréxed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en termes de survie globale a été réalisée. Les résultats étaient en faveur du pémétréxed comparé au docétaxel dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 399, 9,3 *versus* 8,0 mois, risque relatif ajusté = 0,78; 95% IC = 0,61-1,00, p = 0,047) et en faveur du docétaxel dès lors que l'histologie était de type carcinome à cellules épidermoïdes (n = 172, 6,2 *versus* 7,4 mois, risque relatif ajusté = 1,56; 95% IC = 1,08-2,26, p = 0,018). Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité du pémétréxed.

Des données cliniques limitées d'une étude à part, de phase 3, contrôlée, suggèrent que les données d'efficacité (survie globale, survie sans progression) de pémétréxed sont similaires entre les patients précédemment prétraités par docétaxel (n = 41) et les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par docétaxel (n = 540).

Tableau 6. Résultats d'efficacité du pémétréxed *versus* docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT

| | Pémétréxed | Docétaxel |
|---|---------------------|---------------------|
| Survie (mois) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Médiane (mois) | 8,3 | 7,9 |
| ▪ IC 95 % pour la médiane | (7,0 - 9,4) | (6,3 - 9,2) |
| ▪ HR | 0,99 | 0,99 |
| ▪ IC 95 % pour le HR | (0,82 - 1,20) | (0,82 - 1,20) |
| ▪ Test de Non-inferiorité (HR) valeur du p | 0,226 | 0,226 |
| Survie sans Progression (mois) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Médiane | 2,9 | 2,9 |
| ▪ HR (IC 95 %) | 0,97 (0,82 – 1,16) | 0,97 (0,82 – 1,16) |
| Temps jusqu'à échec du traitement (mois) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Médiane | 2,3 | 2,1 |
| ▪ HR (95 % IC) | 0,84 (0,71 - 0,997) | 0,84 (0,71 - 0,997) |

| | | |
|---|------------------|------------------|
| Réponse (n : qualifié pour la réponse) | (n = 264) | (n = 274) |
| ▪ Taux de réponse (%) (IC 95 %) | 9,1 (5,9 - 13,2) | 8,8 (5,7 - 12,8) |
| ▪ Maladie stable (%) | 45,8 | 46,4 |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; HR : risque relatif ; ITT : Population en Intention de Traiter ; n = taille population totale.

CBNPC, traitement en première ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant le pémétréxed plus cisplatine *versus* gemcitabine plus cisplatine chez les patients chimio naïfs atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) a montré que le pémétréxed plus cisplatine (population en Intention de Traiter (ITT) n = 862) avait atteint son objectif principal et montrait une efficacité clinique similaire à la gemcitabine plus cisplatine (population en ITT n = 863) en survie globale (risque relatif ajusté 0,94 ; 95 % IC = 0,84 - 1,05). Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1.

L'analyse primaire d'efficacité était basée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont été également évaluées sur la population Qualifiée au Protocole (QP). Les analyses d'efficacité utilisant la population QP sont en accord avec celles utilisant la population en ITT et soutiennent la non-infériorité de pémétréxed-cisplatine *versus* gemcitabine-cisplatine.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires entre les bras de traitement : la médiane de la SSP était de 4,8 mois pour le pémétréxed plus cisplatine *versus* 5,1 mois pour gemcitabine plus cisplatine (risque relatif ajusté 1,04 ; 95 % IC = 0,94 - 1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (95% IC = 27,3 - 33,9) pour le pémétréxed plus cisplatine *versus* 28,2 % (95% IC = 25,0 - 31,4) pour gemcitabine plus cisplatine. Les données sur la SSP étaient partiellement confirmées par une revue indépendante (400/1 725 patients étaient sélectionnés au hasard pour cette revue).

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a démontré des différences cliniquement pertinentes en termes de survie en fonction de l'histologie, voir tableau ci-dessous.

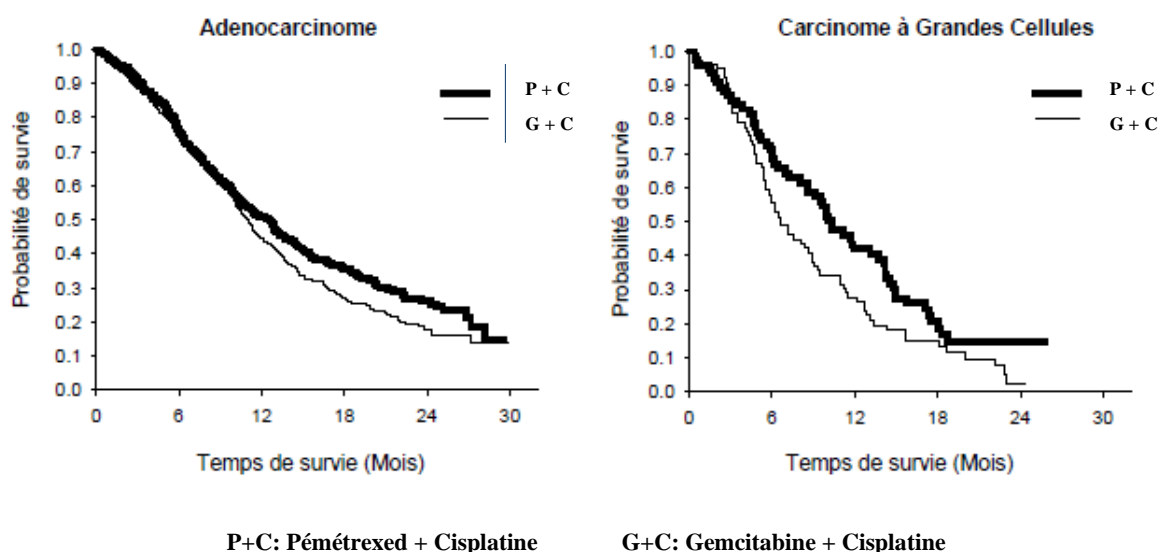
Tableau 7. Résultats d'efficacité du pémétréxed +cisplatine *versus* gemcitabine + cisplatine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petite cellule – population en ITT et sous-groupes histologiques.

| Population en ITT et sous-groupes histologiques | Médiane de survie globale en mois (95 % IC) | | | | Risque Relatif (HR) ajusté (95 % IC) | Supériorité valeur p |
|---|---|---------|--------------------------|---------|--------------------------------------|----------------------|
| | pémétréxed + cisplatine | | Gemcitabine + cisplatine | | | |
| Population en ITT (N = 1 725) | 10,3 (9,8 – 11,2) | N = 862 | 10,3 (9,6 – 10,9) | N = 863 | 0,94 ^a (0,84 – 1,05) | 0,259 |
| Adenocarcinome (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 |
| Grandes cellules (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 |
| Autre (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 |
| Cellules squameuses (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 |

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; ITT : Population en Intention de Traiter ; N = taille population totale.

^a statistiquement significatif pour la non infériorité, un intervalle de confiance entier pour le risque relatif bien en-dessous de 1,17645 fois la marge de non-infériorité ($p < 0,001$).

Graphique de Kaplan Meier sur la survie globale par histologie



Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité du pémétréxed plus cisplatine.

Les patients traités avec le pémétréxed et cisplatine nécessitaient moins de transfusions (16,4% *versus* 28,9 %, $p < 0,001$), de transfusions de globules rouges (16,1% *versus* 27,3 %, $p < 0,001$) et de transfusions de plaquettes (1,8% *versus* 4,5 %, $p = 0,002$). Les patients nécessitaient également une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4% *versus* 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% *versus* 6,1 %, $p = 0,004$), et de préparations à base de fer (4,3% *versus* 7,0 %, $p = 0,021$).

CBNPC, traitement de maintenance

JMEN

Une étude clinique de phase 3 (JMEN) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du traitement de maintenance par le pémétréxed plus meilleurs soins de support (BSC) ($n = 441$) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) ($n = 222$) chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec la gemcitabine, le paclitaxel, ou le docétaxel. Le doublet en traitement de première ligne contenant le pémétréxed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la tolérance ont été évaluées dès randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). La médiane du nombre de cycles reçus par les patients a été de 5 cycles dans le bras pémétréxed et de 3,5 dans le bras placebo. Un total de 213 patients (48,3 %) a complété ≥ 6 cycles de traitement et un total de 103 patients (23,4 %) a complété ≥ 10 cycles de traitement avec le pémétréxed.

L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative en SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo ($n = 581$, population revue indépendamment ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60, 95 % IC : 0,49 - 0,73, $p < 0,00001$). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP. La survie globale médiane pour la population

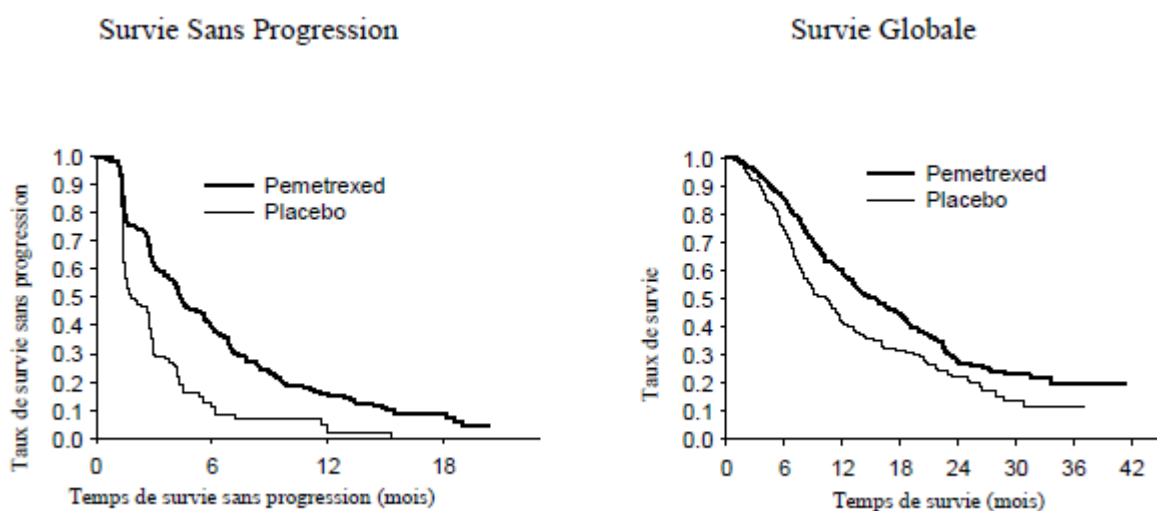
globale (n = 663) était de 13,4 mois pour le bras pémétréxed et 10,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,79 (95 % IC = 0,65 - 0,95 ; p = 0,01192).

En accord avec les autres études cliniques avec le pémétréxed, une différence en termes d'efficacité en fonction de l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN. Pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 430, population revue indépendamment) la SSP médiane était de 4,4 mois pour le bras pémétréxed et de 1,8 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,47 (95 % IC = 0,37 - 0,60, p = 0,00001). La survie globale médiane pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 481) était de 15,5 mois pour le bras pémétréxed et 10,3 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,70 (95% IC = 0,56-0,88, p = 0,002). En incluant la phase d'induction, la survie globale médiane chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois pour le bras pémétréxed et 13,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,71 (95% IC = 0,56-0,88, p = 0,002).

Les résultats sur la SSP et la survie globale chez les patients avec une histologie de type épidermoïde n'ont suggéré aucun avantage pour le pémétréxed par rapport au placebo.

Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes observées concernant le profil de sécurité du pémétréxed au sein des sous-groupes histologiques.

JMEN : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale versus placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde :



PARAMOUNT

Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du pémétréxed poursuivi en traitement de maintenance plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 359) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 180) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde et dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet pémétréxed associé au cisplatine. Parmi les 939 patients traités par pémétréxed plus cisplatine en induction, 539 patients ont été randomisés pour un traitement de maintenance par pémétréxed ou par placebo. Parmi les patients randomisés, 44,9% avaient une réponse complète ou partielle et 51,9% avaient une maladie stable suite au traitement pémétréxed plus cisplatine en induction. Les patients randomisés pour le traitement de maintenance devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement pémétréxed plus cisplatine en induction et le début du traitement

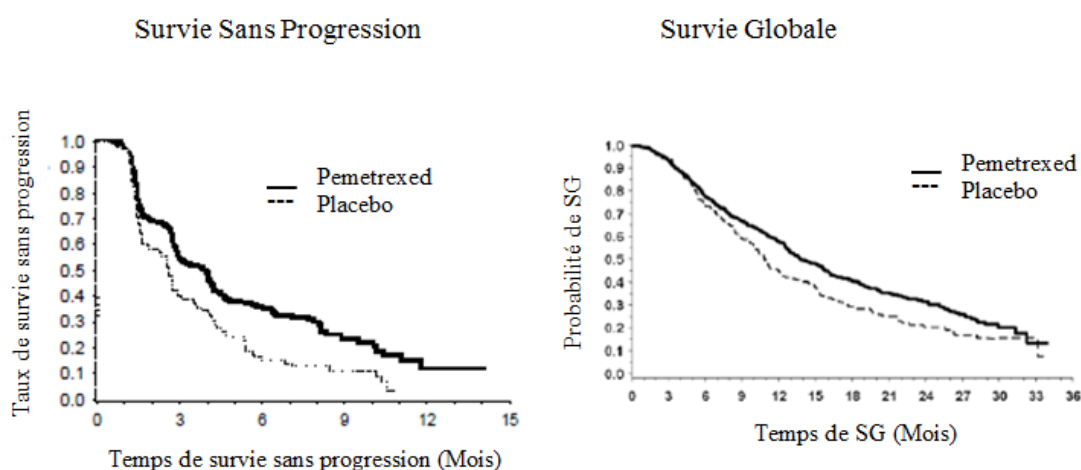
de maintenance était de 2,96 mois pour les deux bras de traitement (bras pémétréxed et bras placebo). Les patients randomisés ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées à partir de la randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement de maintenance avec le pémétréxed et 4 cycles de placebo. Un total de 169 patients (47,1 %) ont reçu au moins 6 cycles de pémétréxed en traitement de maintenance, ce qui représente un total d'au moins 10 cycles de pémétréxed.

L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la Survie Sans Progression (SSP) dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (n = 472, revue indépendante de la population ; médianes respectives de 3,9 mois et 2,6 mois) (risque relatif = 0,64, IC à 95 % : 0,51 - 0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP.

Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement par pémétréxed plus cisplatine en induction, était de 6,9 mois pour le bras pémétréxed et 5,6 mois pour le bras placebo (risque relatif = 0,59, IC à 95% : 0,47 - 0,74).

Suite à un traitement d'induction avec pémétréxed plus cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétréxed était statistiquement supérieur au placebo pour la Survie Globale (SG) (médiane de 13,9 mois versus 11,0 mois, HR = 0,78, 95%IC=0,64-0,96, p=0,0195). Au moment de l'analyse finale de la survie, 28,7% des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétréxed versus 21,7% dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par le pémétréxed était constant au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse à l'induction, le Performance Status ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de SG et SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans des patients sous pémétréxed étaient de 58% et 32% respectivement, comparés à 45% et 21% pour les patients sous placebo. Depuis le début du traitement d'induction de première ligne avec pémétréxed plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétréxed et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR=0,78, 95%IC=0,64-0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3% pour le pémétréxed et 71,7% pour le placebo.

PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) pour le pémétréxed poursuivi en maintenance versus placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurée depuis la randomisation) :



Les profils de sécurité du pémétréxed en maintenance dans les 2 études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du pémétréxed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides recevant des doses de 0,2 à 838 mg/m², en perfusion de 10 minutes.

Distribution

Le pémétréxed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m². Des études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas notablement modifiée par une insuffisance rénale, de quelque degré qu'elle soit.

Métabolisme

Le métabolisme hépatique du pémétréxed est limité.

Élimination

Le pémétréxed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des premières 24 heures suivant l'administration. Les études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques 3). La clairance systémique totale est de 91,8 ml/min et la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min). La variabilité inter-individuelle de la clairance est modérée (19,3 %).

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed ne sont pas influencés par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B₁₂ par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétréxed.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique totale (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C_{max}) augmentent proportionnellement à la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétréxed sont constantes d'un cycle à l'autre.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétréxed à des souris gravides s'est traduite par une diminution de la viabilité des fœtus, une diminution du poids des fœtus, une ossification incomplète du squelette et des fentes palatines.

L'administration de pémétréxed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fertilité et par une atrophie testiculaire. Dans une étude conduite chez le chien beagle avec injection de bolus intraveineux pendant 9 mois, des effets sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) ont été observés. Cela suggère que le pémétréxed peut altérer la fertilité masculine. La fertilité féminine n'a pas été étudiée.

Le pémétréxed n'a pas montré de potentiel mutagène que ce soit dans le test d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou dans le test d'Ames. Le pémétréxed s'est montré clastogène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de souris.

Il n'a pas été conduit d'étude sur le potentiel carcinogène du pémétréxed.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Acide chlorhydrique (E507) (ajustement du pH)
Trométamol (ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Le pémétréxed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate. En l'absence d'autres études de compatibilité, le pémétréxed ne doit pas être administré avec d'autres médicaments.

PEMETREXED FRESENIUS KABI contient du trométamol comme excipient. Le trométamol est incompatible avec le cisplatine, car celui-ci est dégradé en présence de trométamol. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Les lignes de perfusion doivent être rincées après l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI.

6.3 Durée de conservation

Flacon non entamé

2 ans

Solution reconstituée et solution diluée

Lorsqu'elles sont préparées selon les instructions, les solutions reconstituées et diluées de PEMETREXED FRESENIUS KABI ne contiennent pas de conservateur antibactérien. La stabilité physique et chimique de la solution reconstituée de pémétréxed a été démontrée pendant 24 heures à température réfrigérée.

Pour la solution diluée de pémétréxed, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 21 jours à température réfrigérée et 7 jours à température ambiante.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon rond en verre incolore, clair, de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc de 20 mm de diamètre et serti d'une capsule en aluminium de type flip-off bleue, contenant 500 mg de pémétréxed. Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pémétréxed pour administration par perfusion intraveineuse.
- Calculer la dose et le nombre de flacons de PEMETREXED FRESENIUS KABI nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétréxed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.

- Reconstituer le flacon de 500 mg avec 20 ml de solution pour perfusion de glucose à 5%, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pémétréxed. Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incoloré au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. Une dilution ultérieure est nécessaire.
- Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétréxed doit être alors dilué pour atteindre 100 ml avec une solution pour perfusion de glucose à 5%, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
- Les solutions pour perfusion de pémétréxed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.
- Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
- Les solutions de pémétréxed sont à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation et précautions d'administration

Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pémétréxed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les agents cytostatiques. Le pémétréxed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétréxed. Quelques cas d'extravasation de pémétréxed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1115/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22 juillet 2016.

Date du dernier renouvellement : 21 avril 2021.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{JJ/MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide).

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide).

Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient 500 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide).

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient 1 000 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide).

Excipient à effet notoire

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 964 mg d'hydroxypropylbetadex.

Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient 4 820 mg d'hydroxypropylbetadex.

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient 9 640 mg d'hydroxypropylbetadex.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

La solution à diluer se présente sous forme d'une solution claire, incolore à jaune pâle ou jaune verdâtre.

Le pH est compris entre 6.8 et 7.8.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin

PEMETREXED FRESENIUS KABI, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Cancer bronchique non à petites cellules

PEMETREXED FRESENIUS KABI, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

PEMETREXED FRESENIUS KABI est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé (voir rubrique 5.1).

PEMETREXED FRESENIUS KABI est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie

PEMETREXED FRESENIUS KABI en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de PEMETREXED FRESENIUS KABI est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m² de surface corporelle en perfusion de 2 heures, débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pémétréxed, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après la perfusion de cisplatine (se référer à la rubrique 6.2 et au Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).

PEMETREXED FRESENIUS KABI en monothérapie

Chez les patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de PEMETREXED FRESENIUS KABI est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Prémédication

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pémétréxed. La posologie de corticoïdes doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Afin de réduire la toxicité du pémétréxed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (voir rubrique 4.4). Les patients doivent prendre par voie orale de l'acide folique ou une association polyvitaminique contenant de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes) quotidiennement. Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première injection de pémétréxed, et les patients doivent continuer cette supplémentation pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière injection de pémétréxed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B₁₂ (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de pémétréxed puis une fois tous les trois cycles. Les injections ultérieures de vitamine B₁₂ peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de pémétréxed.

Surveillance

Avant chaque administration de pémétréxed, une numération-formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes et du nombre de leucocytes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale. Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1 500 cellules/mm³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm³.

La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 45 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) et d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.

Ajustements de la dose

Au début d'un nouveau cycle, les ajustements de dose s'appuieront sur la numération formule sanguine au nadir et la toxicité non hématologique maximale observée au cours du cycle précédent. Le traitement peut être différé le temps nécessaire à la récupération. Dès récupération, les patients doivent

être à nouveau traités selon les recommandations des tableaux 1, 2 et 3, qui concernent PEMETREXED FRESENIUS KABI utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

| Tableau 1 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques | |
|--|--|
| Au nadir : PNN < 500 /mm ³ et plaquettes ≥ 50 000 /mm ³ | 75 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ quel que soit le taux de PNN | 75 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine) |
| Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ avec saignement ^a , quel que soit le taux de PNN | 50 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine) |

^a Ces critères répondent à la définition des saignements ≥ Grade 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

Si le patient développe des toxicités non-hématologiques ≥ grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être suspendu jusqu'à résolution à un niveau inférieur ou égal au niveau initial du patient avant traitement. Le traitement doit être poursuivi selon les recommandations du tableau 2.

| Tableau 2 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques ^{a,b} | | |
|---|--|--|
| | Dose de pémétréxed (mg/m²) | Dose de cisplatine (mg/m²) |
| Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucite | 75 % de la dose précédente | 75 % de la dose précédente |
| Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4 | 75 % de la dose précédente | 75 % de la dose précédente |
| Mucite de grade 3 ou 4 | 50 % de la dose précédente | 100 % de la dose précédente |

^a Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

^b A l'exclusion d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de PEMETREXED FRESENIUS KABI et de cisplatine comme précisé dans le tableau 3. Les patients doivent arrêter le traitement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

| Tableau 3 – Tableau de modification des doses de pémétréxed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité | | |
|---|--|--|
| Grade CTC^a | Dose de pémétréxed (mg/m²) | Dose de cisplatine (mg/m²) |
| 0 - 1 | 100 % de la dose précédente | 100 % de la dose précédente |
| 2 | 100 % de la dose précédente | 50 % de la dose précédente |

^a Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

Le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose ou immédiatement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

Populations particulières

Sujets âgés

Au cours des essais cliniques, il n'a pas été mis en évidence de risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients de 65 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients ne sont pas nécessaires.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de PEMETREXED FRESENIUS KABI dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique non à petites cellules.

Insuffisants rénaux

(formule standard de Cockcroft et Gault ou taux de filtration glomérulaire mesuré par la méthode de clairance plasmatique Tc99m-DTPA) : le pémétrexed est essentiellement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Dans les études cliniques, des ajustements de doses autres que celles préconisées pour l'ensemble des patients n'ont pas été nécessaires chez les patients dont la clairance de la créatinine était ≥ 45 ml/min. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 45 ml/min, les données sont insuffisantes ; l'utilisation du pémétrexed n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisants hépatiques

Aucune relation entre le taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) ou de bilirubine totale et la pharmacocinétique du pémétrexed n'a été identifiée. Toutefois, il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez des patients ayant une atteinte hépatique avec un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux d'aminotransférases supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

Mode d'administration

PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré par voie intraveineuse. PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI, et pour les instructions concernant la dilution de PEMETREXED FRESENIUS KABI avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Association concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le pémétrexed peut entraîner une dépression médullaire, qui se manifeste par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie (ou une pancytopenie) (voir rubrique 4.8). La myelosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour myelosuppression pendant le traitement, et le pémétrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur $\geq 1\,500$ cellules/mm³ et leur taux de plaquettes à une valeur $\geq 100\,000$ cellules/mm³. Les réductions de doses pour les cycles ultérieurs dépendent du taux de PNN et de plaquettes au nadir et de la toxicité non hématologique maximale observés lors du cycle précédent (voir rubrique 4.2).

Une moindre toxicité et une réduction des toxicités hématologiques et non-hématologiques de grade 3/4 telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénies de grade 3/4 ont été rapportées lorsqu'une prémédication par acide folique et vitamine B₁₂ était administrée. Tous les patients traités par le pémétrexed doivent donc être informés de la nécessité de prendre de l'acide folique et de la vitamine B₁₂ comme mesure prophylactique afin de réduire la toxicité liée au traitement (voir rubrique 4.2).

Des réactions cutanées ont été rapportées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie préalable. Une prémédication par dexaméthasone (ou équivalent) peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions cutanées (voir rubrique 4.2).

Un nombre insuffisant de patients présentant une clairance de la créatinine < 45 ml/min a été étudié. Par conséquent, l'utilisation du pémétréxed chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min) doivent éviter de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique (> 1,3 g par jour) les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée susceptibles de recevoir un traitement par le pémétréxed, les AINS à demi-vie longue doivent être interrompus pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.5).

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces événements sont survenus présentaient des facteurs de risque rénaux, incluant une déshydratation, une hypertension ou un diabète préexistants. Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont également été rapportés après commercialisation en cas d'utilisation du pémétréxed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart de ces événements ont disparu après l'arrêt du pémétréxed. Les patients doivent être régulièrement surveillés pour détecter une nécrose tubulaire aiguë, une diminution de la fonction rénale ainsi que les signes et symptômes du diabète insipide néphrogénique (dont l'hypernatrémie, par exemple).

L'effet d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pémétréxed n'est pas entièrement défini.

Une étude de phase 2 du pémétréxed conduite chez 31 patients atteints de tumeurs solides et ayant un troisième secteur liquidien stable a démontré qu'il n'y avait pas de différence en termes de concentrations plasmatiques normalisées et de clairance du pémétréxed, comparés aux patients n'ayant pas de troisième secteur liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'une collection du troisième secteur liquidien avant l'administration de pémétréxed devrait être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétréxed administré en association avec le cisplatine, une déshydratation sévère a été observée. En conséquence, les patients doivent recevoir un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après l'administration du traitement.

Des effets cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, et des effets cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pémétréxed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.8).

L'immunodépression est fréquente chez les patients cancéreux. En conséquence, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed et pendant 6 mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

Des cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pémétréxed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il conviendra d'agir avec précaution lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

Des cas de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie des semaines ou des années auparavant.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, une accumulation de cyclodextrines peut apparaître.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le pémétréxed est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer la clairance du pémétréxed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L'administration concomitante de substances également secrétées au niveau tubulaire (par exemple : le probénécide, la pénicilline) pourrait diminuer la clairance du pémétréxed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pémétréxed. Si nécessaire, la clairance de la créatinine devra être étroitement surveillée.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tel que l'ibuprofène $> 1\ 600$ mg/jour) et l'acide acétylsalicylique à fortes doses ($\geq 1,3$ g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pémétréxed et par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pémétréxed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique et de pémétréxed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétréxed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à fortes doses doit être évitée les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4).

En l'absence de données concernant les éventuelles interactions avec les AINS à demi-vie longue, tels que le piroxicam ou le rofecoxib, leur administration concomitante avec le pémétréxed chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée doit être interrompue pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pémétréxed (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la toxicité, en particulier gastrointestinale et de la myelosuppression du pémétréxed.

Le pémétréxed fait l'objet d'un métabolisme hépatique limité. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le pémétréxed n'inhiberait pas de manière cliniquement significative la clairance métabolique des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 et CYP1A2.

Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients cancéreux, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours des maladies, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et les cytotoxiques, imposent s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalised Ratio).

Association concomitante contre-indiquée

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Association concomitante déconseillée

Vaccins vivants atténués (excepté le vaccin contre la fièvre jaune, pour lequel l'association concomitante est contre-indiquée) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite) (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Le pémétréxed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pémétréxed et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt.

Grossesse

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du pémétréxed chez la femme enceinte, cependant le pémétréxed, comme d'autres anti-métabolites, est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En effet, les études chez l'animal mettent en évidence une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétréxed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf cas de nécessité absolue, après avoir évalué le bénéfice pour la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si le pémétréxed est excrété dans le lait maternel et un risque d'effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le pémétréxed (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, il a été rapporté que le pémétréxed pouvait causer une fatigue. Si cet effet se produit, les patients doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés reliés au pémétréxed, utilisé en monothérapie ou en association, sont une dépression médullaire à type d'anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie ; ainsi que des toxicités gastro-intestinales, à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, pharyngite, mucite et stomatite. D'autres effets indésirables incluent : toxicités rénales, élévation des aminotransférases, alopecie, fatigue, déshydratation, éruption cutanée, infection/sepsis et neuropathie. Des effets rarement observés incluent : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, associés au pémétréxed utilisé soit en monothérapie soit en association avec le cisplatine, issus des études pivotales d'enregistrement (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN et PARAMOUNT) et de la notification spontanée post-commercialisation.

Les événements indésirables sont listés par classe de système d'organes selon la classification MedDRA. La convention suivante a été utilisée pour la classification par fréquence : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4. Fréquences des événements indésirables de tout grade, quel que soit le lien de causalité, issus des études pivotales d'enregistrement : JMEI (pémétréxed *versus* docétaxel), JMDB (pémétréxed et cisplatine *versus* gemcitabine et cisplatine), JMCH (pémétréxed plus cisplatine *versus* cisplatine), JMEN et PARAMOUNT (pémétréxed plus le meilleur traitement symptomatique *versus* placebo plus le meilleur traitement symptomatique) et de la notification spontanée post-commercialisation.

| Classe de système d'organes (MedDRA) | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---|--|---|--------------|--------------------------------|-------------------|------------------------|
| Infections et infestations | Infection ^a Pharyngite | Sepsis ^b | | | Dermo-hypodermite | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie Leucopénie Diminution de l'hémoglobine | Neutropénie fébrile Diminution du nombre de plaquettes | Pancytopénie | Anémie hémolytique auto-immune | | |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité | | Choc anaphylactique | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Déshydratation | | | | |

| | | | | | | |
|--|---|--|---|----------|--|--|
| Affections du système nerveux | | Trouble du goût Neuropathie périphérique motrice Neuropathie périphérique sensorielle Sensations vertigineuses | Accident vasculaire cérébral Accident vasculaire cérébral ischémique Hémorragie intracrânienne | | | |
| Affections oculaires | | Conjonctivite Sécheresse oculaire Hypersécrétion lacrymale Kératoconjonctivite sèche Œdème palpébral Maladie de la surface oculaire | | | | |
| Affections cardiaques | | Insuffisance cardiaque Arythmie | Angor Infarctus du myocarde Coronaropathie Arythmie supraventriculaire | | | |
| Affections vasculaires | | | Ischémie périphérique ^c | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Embolie pulmonaire Pneumopathie interstitielle ^{bd} | | | |
| Affections gastro-intestinales | Stomatite Anorexie Vomissement Diarrhée Nausées | Dyspepsie Constipation Douleur abdominale | Hémorragie rectale Hémorragie gastro-intestinale Perforation intestinale Œsophagite Colite ^e | | | |
| Affections hépatobiliaires | | Elévation de l'alanine aminotransférase Elévation de l'aspartate aminotransférase | | Hépatite | | |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|--|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Eruption cutanée Exfoliation cutanée | Hyperpigmentation Prurit Erythème polymorphe Alopécie Urticaire | | Erythème | Syndrome de Stevens-Johnson ^b Nécrolyse épidermique toxique ^b Pemphigoïde Dermatite bulleuse Epidermolyse bulleuse acquise Œdème érythémateux ^f Pseudocellulite Dermatite Eczéma Prurigo | |
| Affections du rein et des voies urinaires | Diminution de la clairance de la créatinine Augmentation de la créatininémie ^e | Insuffisance rénale Diminution du débit de filtration glomérulaire | | | | Diabète insipide néphrogénique Nécrose tubulaire rénale |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue | Pyrexie Douleur Œdème Douleur thoracique Inflammation des muqueuses | | | | |
| Investigations | | Elévation de la gamma-glutamyltransférase | | | | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | Œsophagite radique Pneumopathie radique | Phénomène de rappel de la zone irradiée | | |

^a avec et sans neutropénie

^b avec des cas d'issue fatale

^c conduisant parfois à une nécrose des extrémités

^d avec une insuffisance respiratoire

^e observé uniquement en association avec le cisplatine

^f principalement des membres inférieurs

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : [voir Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensitive et éruption cutanée. Les complications prévisibles d'un surdosage incluent la dépression médullaire, se manifestant par une neutropénie, une thrombopénie et une anémie. De plus, une infection avec ou sans fièvre, une diarrhée et/ou une mucite peuvent être rapportées. En cas de suspicion de surdosage, la numération-formule sanguine des patients doit être surveillée et un traitement symptomatique sera mis en oeuvre, selon les cas. L'utilisation d'acide folinique/folinate de calcium dans la prise en charge d'un surdosage de pémétréxed doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, Analogues de l'acide folique, Code ATC : L01BA04.

Le pémétréxed est un agent antinéoplasique antifolate multi-cible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pémétréxed se comporte comme un anti-folate multi-cible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides puriques. Le pémétréxed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits et les protéines membranaires transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pémétréxed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folyl-polyglutamate synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendant qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamates ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

Efficacité clinique

Mésothéliome

L'étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant le pémétréxed plus cisplatine *versus* cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure a montré que les patients traités par le pémétréxed et cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en terme de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B₁₂ a été introduite dans le traitement des patients afin d'en réduire la toxicité. L'analyse principale de cette étude a été effectuée sur la population de tous les patients randomisés dans un des bras ayant reçu le traitement correspondant (patients randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée chez les patients qui ont reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B₁₂ pendant toute la durée de leur traitement (patients totalement supplémentés). Les résultats d'efficacité de ces analyses sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5. Résultats d'efficacité du pémétréxed+cisplatine versus cisplatine dans le mésothéliome pleural malin

| Paramètre d'efficacité | Patients randomisés et traités | | Patients totalement supplémentés | |
|--|---------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| | Pémétréxed/cisplatine (N = 226) | Cisplatine (N = 222) | pémétréxed/cisplatine (N = 168) | Cisplatine (N = 163) |
| Survie globale médiane (mois) (IC 95 %) | 12,1 (10,0 - 14,4) | 9,3 (7,8 - 10,7) | 13,3 (11,4 - 14,9) | 10,0 (8,4 - 11,9) |
| Test du log-rank (p ^a) | 0,020 | | 0,051 | |
| Temps médian jusqu'à progression tumorale (mois) (IC 95 %) | 5,7 (4,9 - 6,5) | 3,9 (2,8 - 4,4) | 6,1 (5,3 - 7,0) | 3,9 (2,8 - 4,5) |
| Test du log-rank (p ^a) | 0,001 | | 0,008 | |
| Temps jusqu'à échec du traitement (mois) (IC 95 %) | 4,5 (3,9 - 4,9) | 2,7 (2,1 - 2,9) | 4,7 (4,3 - 5,6) | 2,7 (2,2 - 3,1) |
| Test du log-rank (p ^a) | 0,001 | | 0,001 | |
| Taux de réponse globale ^b (IC 95 %) | 41,3 % (34,8 - 48,1) | 16,7 % (12,0 - 22,2) | 45,5 % (37,8 - 53,4) | 19,6 % (13,8 - 26,6) |
| Test exact de Fisher (p ^a) | < 0,001 | | < 0,001 | |

Abréviation : IC = intervalle de confiance

^a La valeur de p s'applique à la comparaison entre les bras

^b Dans le bras pémétréxed/cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients supplémentés totalement (N = 167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement importants (douleur et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras pémétréxed/cisplatine (212 patients) comparé au bras cisplatine seul (218 patients) a été démontrée en utilisant l'échelle des symptômes du cancer du poumon « Lung Cancer Symptom Scale ».

Des différences statistiquement significatives dans le bilan de la fonction pulmonaire ont été également observées. La différence entre les deux bras a été démontrée par l'amélioration de la fonction pulmonaire dans le bras pémétréxed /cisplatine et la détérioration de celle-ci au cours du temps dans le bras contrôle.

Les données chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin traités par du pémétréxed seul sont limitées. Le pémétréxed a été étudié à la dose de 500 mg/m² en monothérapie chez 64 patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le taux de réponse globale était de 14,1 %.

CBNPC, traitement en seconde ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant le pémétréxed versus le docetaxel chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a montré des temps de survie globale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétréxed (population en Intention de traiter n = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docetaxel (population en Intention de traiter n = 288). La chimiothérapie antérieure n'incluait pas le pémétréxed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en termes de survie globale a été réalisée. Les résultats étaient en faveur du pémétréxed comparé au docetaxel dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n = 399, 9,3 versus 8,0 mois, risque relatif ajusté = 0,78; 95% IC = 0,61-

1,00, $p = 0,047$) et en faveur du docétaxel dès lors que l’histologie était de type carcinome à cellules épidermoïdes ($n = 172$, 6,2 *versus* 7,4 mois, risque relatif ajusté = 1,56; 95% IC = 1,08-2,26, $p = 0,018$). Aucune différence cliniquement significative n’était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité du pémétréxed.

Des données cliniques limitées d’une étude à part, de phase 3, contrôlée, suggèrent que les données d’efficacité (survie globale, survie sans progression) de pémétréxed sont similaires entre les patients précédemment prétraités par docétaxel ($n = 41$) et les patients n’ayant pas reçu de traitement antérieur par docétaxel ($n = 540$).

Tableau 6. Résultats d’efficacité du pémétréxed *versus* docétaxel dans le CBNPC - Population en ITT

| | Pémétréxed | Docetaxel |
|---|---------------------|---------------------|
| Survie (mois) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Médiane (mois) | 8,3 | 7,9 |
| ▪ IC 95 % pour la médiane | (7,0 - 9,4) | (6,3 - 9,2) |
| ▪ HR | 0,99 | 0,99 |
| ▪ IC 95 % pour le HR | (0,82 - 1,20) | (0,82 - 1,20) |
| ▪ Test de Non-inferiorité (HR) valeur du p | 0,226 | 0,226 |
| Survie sans Progression (mois) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Médiane | 2,9 | 2,9 |
| ▪ HR (IC 95 %) | 0,97 (0,82 – 1,16) | 0,97 (0,82 – 1,16) |
| Temps jusqu’à échec du traitement (mois) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Médiane | 2,3 | 2,1 |
| ▪ HR (95 % IC) | 0,84 (0,71 - 0,997) | 0,84 (0,71 - 0,997) |
| Réponse (n : qualifié pour la réponse) | (n = 264) | (n = 274) |
| ▪ Taux de réponse (%) (IC 95 %) | 9,1 (5,9 - 13,2) | 8,8 (5,7 - 12,8) |
| ▪ Maladie stable (%) | 45,8 | 46,4 |

Abréviations : IC = intervalle de confiance; HR : risque relatif ; ITT : Population en Intention de Traiter ; n = taille population totale.

CBNPC, traitement en première ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant le pémétréxed plus cisplatine *versus* gemcitabine plus cisplatine chez les patients chimio naïfs atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) a montré que le pémétréxed plus cisplatine (population en Intention de Traiter (ITT) $n = 862$) avait atteint son objectif principal et montrait une efficacité clinique similaire à la gemcitabine plus cisplatine (population en ITT $n = 863$) en survie globale (risque relatif ajusté 0,94 ; 95 % IC = 0,84 - 1,05). Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1.

L’analyse primaire d’efficacité était basée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d’efficacité ont été également évaluées sur la population Qualifiée au Protocole (QP). Les analyses d’efficacité utilisant la population QP sont en accord avec celles utilisant la population en ITT et soutiennent la non-infériorité de pémétréxed-cisplatine *versus* gemcitabine-cisplatine.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires entre les bras de traitement : la médiane de la SSP était de 4,8 mois pour le pémétréxed plus cisplatine *versus* 5,1 mois pour gemcitabine plus cisplatine (risque relatif ajusté 1,04 ; 95 % IC = 0,94 - 1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (95% IC = 27,3 - 33,9) pour le pémétréxed plus cisplatine *versus* 28,2 % (95% IC = 25,0 - 31,4) pour gemcitabine plus cisplatine. Les données sur la SSP étaient partiellement confirmées par une revue indépendante (400/1 725 patients étaient sélectionnés au hasard pour cette revue).

L'analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur la survie globale a démontré des différences cliniquement pertinentes en termes de survie en fonction de l'histologie, voir tableau ci-dessous.

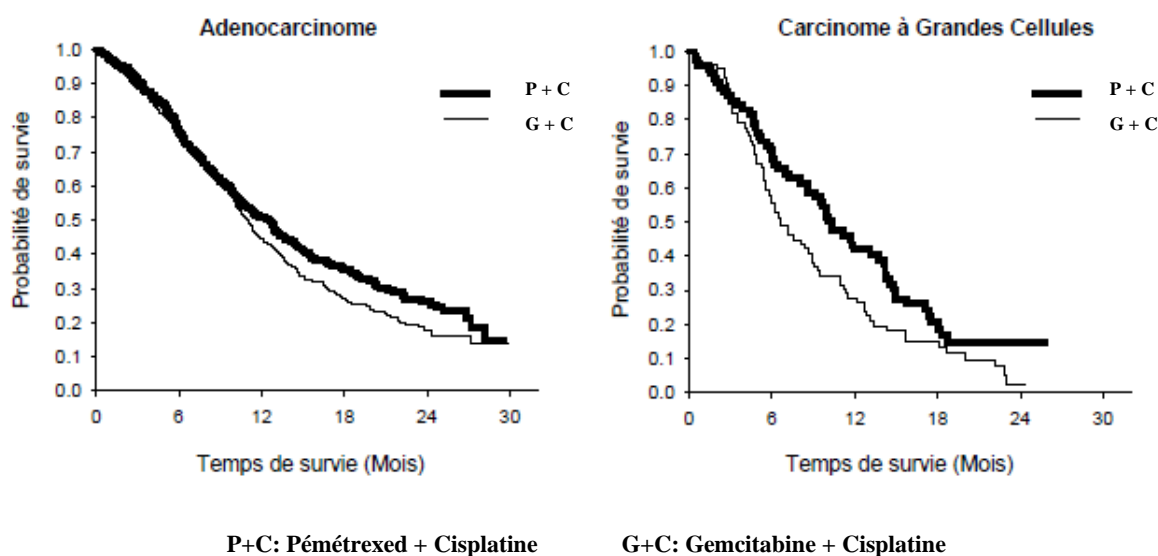
Tableau 7. Résultats d'efficacité du pémétréxed +cisplatine *versus* gemcitabine + cisplatine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petite cellule – population en ITT et sous-groupes histologiques.

| Population en ITT et sous-groupes histologiques | Médiane de survie globale en mois (95 % IC) | | | | Risque Relatif (HR) ajusté (95 % IC) | Supériorité valeur p |
|---|---|---------|--------------------------|---------|--------------------------------------|----------------------|
| | pémétréxed + cisplatine | | Gemcitabine + cisplatine | | | |
| Population en ITT (N = 1 725) | 10,3 (9,8 – 11,2) | N = 862 | 10,3 (9,6 – 10,9) | N = 863 | 0,94 ^a (0,84 – 1,05) | 0,259 |
| Adenocarcinome (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 |
| Grandes cellules (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 |
| Autre (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 |
| Cellules squameuses (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 |

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; ITT : Population en Intention de Traiter ; N = taille population totale.

^a statistiquement significatif pour la non infériorité, un intervalle de confiance entier pour le risque relatif bien en-dessous de 1,17645 fois la marge de non-infériorité (p < 0,001).

Graphique de Kaplan Meier sur la survie globale par histologie



Aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les sous-groupes histologiques concernant le profil de sécurité du pémétréxed plus cisplatine.

Les patients traités avec le pémétréxed et cisplatine nécessitaient moins de transfusions (16,4% *versus* 28,9 %, $p < 0,001$), de transfusions de globules rouges (16,1% *versus* 27,3 %, $p < 0,001$) et de transfusions de plaquettes (1,8% *versus* 4,5 %, $p = 0,002$). Les patients nécessitaient également une administration moindre d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4% *versus* 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% *versus* 6,1 %, $p = 0,004$), et de préparations à base de fer (4,3% *versus* 7,0 %, $p = 0,021$).

CBNPC, traitement de maintenance

JMEN

Une étude clinique de phase 3 (JMEN) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du traitement de maintenance par le pémétréxed plus meilleurs soins de support (BSC) ($n = 441$) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) ($n = 222$) chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet contenant du cisplatine ou du carboplatine en association avec la gemcitabine, le paclitaxel, ou le docétaxel. Le doublet en traitement de première ligne contenant le pémétréxed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la tolérance ont été évaluées dès randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). La médiane du nombre de cycles reçus par les patients a été de 5 cycles dans le bras pémétréxed et de 3,5 dans le bras placebo. Un total de 213 patients (48,3 %) a complété ≥ 6 cycles de traitement et un total de 103 patients (23,4 %) a complété ≥ 10 cycles de traitement avec le pémétréxed.

L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative en SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo ($n = 581$, population revue indépendamment ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60, 95 % IC : 0,49 - 0,73, $p < 0,00001$). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP. La survie globale médiane pour la population globale ($n = 663$) était de 13,4 mois pour le bras pémétréxed et 10,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,79 (95 % IC = 0,65 - 0,95 ; $p = 0,01192$).

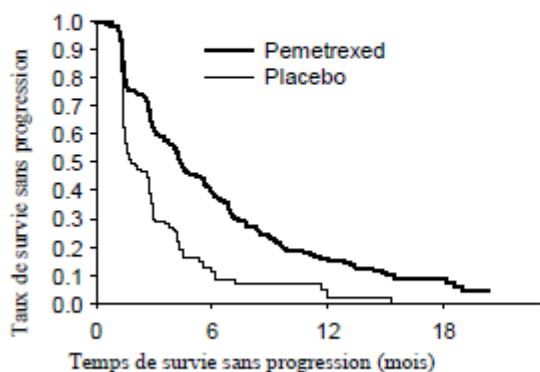
En accord avec les autres études cliniques avec le pémétréxed, une différence en termes d'efficacité en fonction de l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN. Pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ($n = 430$, population revue indépendamment) la SSP médiane était de 4,4 mois pour le bras pémétréxed et de 1,8 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,47 (95 % IC = 0,37 - 0,60, $p = 0,00001$). La survie globale médiane pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ($n = 481$) était de 15,5 mois pour le bras pémétréxed et 10,3 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,70 (95% IC = 0,56-0,88, $p = 0,002$). En incluant la phase d'induction, la survie globale médiane chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois pour le bras pémétréxed et 13,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,71 (95% IC = 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Les résultats sur la SSP et la survie globale chez les patients avec une histologie de type épidermoïde n'ont suggéré aucun avantage pour le pémétréxed par rapport au placebo.

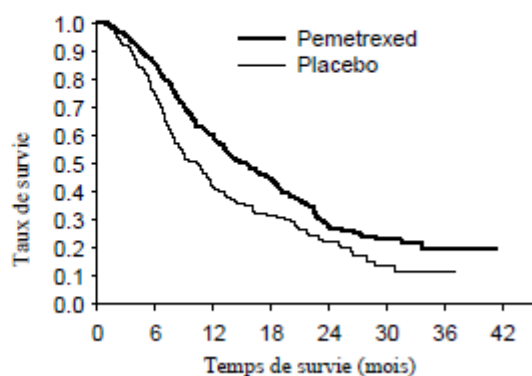
Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes observées concernant le profil de sécurité du pémétréxed au sein des sous-groupes histologiques.

JMEN : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale *versus* placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde :

Survie Sans Progression



Survie Globale



PARAMOUNT

Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du pémétrexed poursuivi en traitement de maintenance plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 359) par rapport au placebo plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 180) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde et dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet pémétrexed associé au cisplatine. Parmi les 939 patients traités par pémétrexed plus cisplatine en induction, 539 patients ont été randomisés pour un traitement de maintenance par pémétrexed ou par placebo. Parmi les patients randomisés, 44,9% avaient une réponse complète ou partielle et 51,9% avaient une maladie stable suite au traitement pémétrexed plus cisplatine en induction. Les patients randomisés pour le traitement de maintenance devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement pémétrexed plus cisplatine en induction et le début du traitement de maintenance était de 2,96 mois pour les deux bras de traitement (bras pémétrexed et bras placebo). Les patients randomisés ont reçu le traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées à partir de la randomisation après avoir complété le traitement en première ligne (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement de maintenance avec le pémétrexed et 4 cycles de placebo. Un total de 169 patients (47,1 %) ont reçu au moins 6 cycles de pémétrexed en traitement de maintenance, ce qui représente un total d'au moins 10 cycles de pémétrexed.

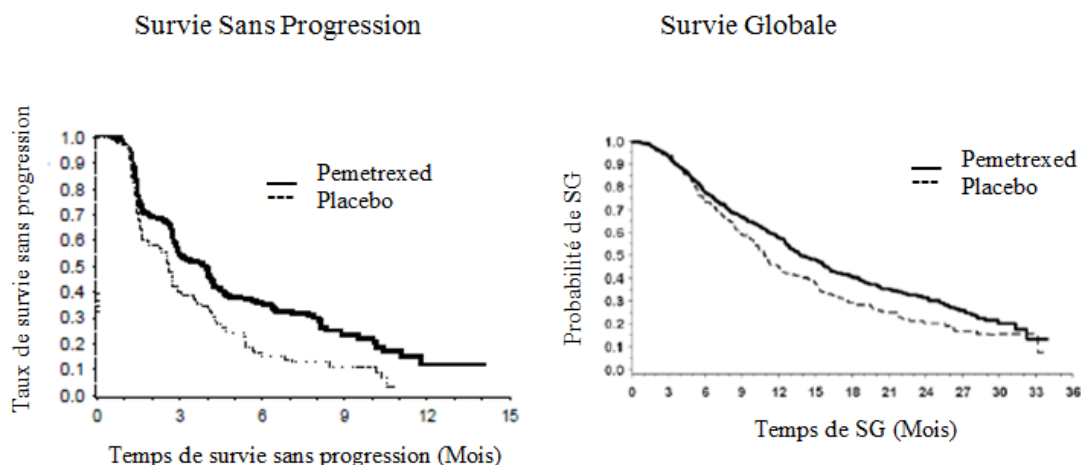
L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la Survie Sans Progression (SSP) dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (n = 472, revue indépendante de la population ; médianes respectives de 3,9 mois et 2,6 mois) (risque relatif = 0,64, IC à 95 % : 0,51 - 0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP.

Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement par pémétrexed plus cisplatine en induction, était de 6,9 mois pour le bras pémétrexed et 5,6 mois pour le bras placebo (risque relatif = 0,59, IC à 95% : 0,47 - 0,74).

Suite à un traitement d'induction avec pémétrexed plus cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétrexed était statistiquement supérieur au placebo pour la Survie Globale (SG) (médiane de 13,9 mois versus 11,0 mois, HR = 0,78, 95%IC=0,64-0,96, p=0,0195). Au moment de l'analyse finale de la survie, 28,7% des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétrexed versus 21,7% dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par le pémétrexed était constant au sein des sous-groupes (incluant le stade de la maladie, la réponse à l'induction, le Performance Status ECOG, le statut de fumeur, le sexe, l'histologie et l'âge) et similaire à celui observé dans les analyses de SG et SSP non ajustées. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans des patients sous pémétrexed étaient de 58% et 32% respectivement, comparés à 45% et 21% pour les patients sous placebo. Depuis le début du traitement

d'induction de première ligne avec pémétréxed plus cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétréxed et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR=0,78, 95%IC=0,64-0,96). Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement après l'étude était de 64,3% pour le pémétréxed et 71,7% pour le placebo.

PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) pour le pémétréxed poursuivi en maintenance versus placebo chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (mesurée depuis la randomisation) :



Les profils de sécurité du pémétréxed en maintenance dans les 2 études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du pémétréxed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides recevant des doses de 0,2 à 838 mg/m², en perfusion de 10 minutes.

Distribution

Le pémétréxed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m². Des études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est lié à environ 81 % aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas notablement modifiée par une insuffisance rénale, de quelque degré qu'elle soit.

Métabolisme

Le métabolisme hépatique du pémétréxed est limité.

Élimination

Le pémétréxed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des premières 24 heures suivant l'administration. Les études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques 3). La clairance systémique totale est de 91,8 ml/min et la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures chez les

patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min). La variabilité inter-individuelle de la clairance est modérée (19,3 %).

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed ne sont pas influencés par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B₁₂ par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétréxed.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique totale (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C_{max}) augmentent proportionnellement à la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétréxed sont constantes d'un cycle à l'autre.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétréxed à des souris gravides s'est traduite par une diminution de la viabilité des fœtus, une diminution du poids des fœtus, une ossification incomplète du squelette et des fentes palatines.

L'administration de pémétréxed chez des souris mâles a eu des effets toxiques sur la reproduction, caractérisés par une réduction de la fertilité et par une atrophie testiculaire. Dans une étude conduite chez le chien beagle avec injection de bolus intraveineux pendant 9 mois, des effets sur les testicules (dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère) ont été observés. Cela suggère que le pémétréxed peut altérer la fertilité masculine. La fertilité féminine n'a pas été étudiée.

Le pémétréxed n'a pas montré de potentiel mutagène que ce soit dans le test d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) ou dans le test d'Ames. Le pémétréxed s'est montré clastogène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de souris.

Il n'a pas été conduit d'étude sur le potentiel carcinogène du pémétréxed.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylbetadex
Acide chlorhydrique (E507) (ajustement du pH)
Trométamol (ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le pémétréxed est physiquement incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate. En l'absence d'autres études de compatibilité, le pémétréxed ne doit pas être administré avec d'autres médicaments.

PEMETREXED FRESENIUS KABI contient du trométamol comme excipient. Le trométamol est incompatible avec le cisplatine, car celui-ci est dégradé en présence de trométamol. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Les lignes de perfusion doivent être rincées après l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Solution diluée

La stabilité physique et chimique de la solution diluée, a été démontrée pendant 21 jours à température réfrigérée et 7 jours à température ambiante. Lorsqu'elles sont préparées comme indiqué, les solutions

de perfusion de PEMETREXED FRESENIUS KABI ne contiennent pas de conservateur antimicrobien. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PEMETREXED FRESENIUS KABI 100 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre incolore, de type I, fermé par un bouchon en chlorobutyle de 20 mm de diamètre et serti d'une capsule verte en aluminium de type flip-off, contenant 4 ml de solution à diluer. Boîte de 1 flacon.

PEMETREXED FRESENIUS KABI 500 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre incolore, de type I, fermé par un bouchon en chlorobutyle de 20 mm de diamètre et serti d'une capsule bleue en aluminium de type flip-off, contenant 20 ml de solution à diluer. Boîte de 1 flacon.

PEMETREXED FRESENIUS KABI 1 000 mg/40 ml, solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre incolore, de type I, fermé par un bouchon en chlorobutyle de 20 mm de diamètre et serti d'une capsule rouge en aluminium de type flip-off, contenant 40 ml de solution à diluer. Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Utiliser des techniques aseptiques pour la dilution de la solution de pémétréxed pour administration par perfusion intraveineuse.
- Calculer la dose et le nombre de flacons de PEMETREXED FRESENIUS KABI nécessaires.
- Le volume approprié de PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être dilué pour atteindre 100 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection ou de solution pour perfusion de glucose à 5%, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
- Les solutions pour perfusion de pémétréxed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.
- Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
- Les solutions de pémétréxed sont à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation et précautions d'administration

Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pémétréxed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les agents cytostatiques. Le pémétréxed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétréxed. Quelques cas d'extravasation de pémétréxed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22 juillet 2016.
Date du dernier renouvellement : 21 avril 2021.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{JJ/MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Allemagne

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul.Sienkiewicza 25,
99-300, Kutno,
Pologne

Fresenius Kabi France
6 rue du Rempart
27400 Louviers
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PEMETREXED FRESENIUS KABI 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Pémétrexed

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).
Après reconstitution, chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétrexed.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, acide chlorhydrique, trométamol.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1115/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PEMETREXED FRESENIUS KABI 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Pémétrexed
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRE

Pour usage unique seulement.
Cytotoxique

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PEMETREXED FRESENIUS KABI 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Pémétrexed

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).
Après reconstitution, chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétrexed.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol, acide chlorhydrique, trométamol.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1115/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PEMETREXED FRESENIUS KABI 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Pémétrexed
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 mg

6. AUTRE

Pour usage unique seulement.
Cytotoxique

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boite

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Pémétrexed

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient 1 000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed diacide).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Hydroxypropylbetadex, acide chlorhydrique, trométamol et eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon
100 mg/4 ml

1 flacon
500 mg/20 ml

1 flacon
1 000 mg/40 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique.
Doit être dilué uniquement dans une solution de NaCl 0,9% ou de glucose 5%.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIREs**

Etiquette flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Pémétrexed
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg / 4 mL
500 mg / 20 mL
1 000 mg / 40 mL

6. AUTRE

Pour usage unique seulement.
Cytotoxique

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

PEMETREXED FRESENIUS KABI 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion **PEMETREXED FRESENIUS KABI 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion** pémétrexed

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PEMETREXED FRESENIUS KABI ?
3. Comment utiliser PEMETREXED FRESENIUS KABI ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PEMETREXED FRESENIUS KABI ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans quels cas est-il utilisé

PEMETREXED FRESENIUS KABI est un médicament utilisé dans le traitement du cancer.

PEMETREXED FRESENIUS KABI est donné en association avec le cisplatine, un autre médicament anticancéreux, comme traitement contre le mésothéliome pleural malin, une forme de cancer qui touche l'enveloppe du poumon, chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

PEMETREXED FRESENIUS KABI est également donné en association avec le cisplatine comme traitement initial des patients atteints d'un cancer du poumon au stade avancé.

PEMETREXED FRESENIUS KABI peut vous être prescrit si vous avez un cancer du poumon à un stade avancé si votre maladie a répondu au traitement ou si elle n'a pas beaucoup évolué après une chimiothérapie initiale.

PEMETREXED FRESENIUS KABI est également un traitement pour les patients atteints d'un cancer du poumon au stade avancé dont la maladie a progressé, après avoir reçu une autre chimiothérapie initiale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PEMETREXED FRESENIUS KABI ?

N'utilisez jamais PEMETREXED FRESENIUS KABI :

- si vous êtes allergique au pémétrexed ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez, vous devez interrompre l'allaitement durant le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI.
- si vous avez reçu récemment ou allez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien hospitalier avant de recevoir PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Si vous avez ou avez eu des problèmes aux reins, informez-en votre médecin ou votre pharmacien hospitalier car vous ne pouvez peut-être pas recevoir PEMETREXED FRESENIUS KABI. Avant chaque perfusion, des prélèvements de sang seront réalisés afin d'évaluer si vos fonctions rénale et hépatique sont correctes et de vérifier que vous avez suffisamment de cellules sanguines pour recevoir PEMETREXED FRESENIUS KABI. Votre médecin peut décider de modifier la dose ou de repousser le traitement en fonction de votre état général et si votre taux de cellules sanguines est trop bas. Si vous recevez également du cisplatine, votre médecin s'assurera que vous êtes correctement hydraté et que vous recevez un traitement avant et après l'administration de cisplatine pour prévenir les vomissements.

Si vous avez eu ou allez avoir une radiothérapie, informez-en votre médecin, car il peut se produire une réaction précoce ou tardive à la radiothérapie avec PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Si vous avez été récemment vacciné, informez-en votre médecin, car ceci peut possiblement provoquer des effets néfastes avec PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Si vous avez une maladie cardiaque ou des antécédents de maladie cardiaque, informez-en votre médecin.

Si vous avez une accumulation de liquide autour du poumon, votre médecin peut décider d'enlever ce liquide avant l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents, car il n'existe pas de données chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans avec ce médicament.

Autres médicaments et PEMETREXED FRESENIUS KABI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre des médicaments contre la douleur ou l'inflammation (gonflement), tels que les médicaments appelés « Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens » (AINS), y compris des médicaments obtenus sans ordonnance (tel que l'ibuprofène). Il existe divers types d'AINS avec différentes durées d'action. Selon la date prévue de votre perfusion de PEMETREXED FRESENIUS KABI et/ou l'état de votre fonction rénale, votre médecin vous indiquera quels médicaments vous pouvez prendre et quand vous pouvez les prendre. En cas de doute, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si certains de vos médicaments sont des AINS.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **informez votre médecin.**

L'utilisation de PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous les risques potentiels lorsque PEMETREXED FRESENIUS KABI est donné pendant la grossesse. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans les 6 mois après la dernière administration.

Allaitement

Si vous allaitez, informez votre médecin.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Fertilité

Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement avec PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans les 3 mois qui suivent son arrêt, et par conséquent d'utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement avec PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. Si vous souhaitez concevoir un enfant durant le traitement ou dans les 3 mois qui suivent le traitement, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

PEMETREXED FRESENIUS KABI peut affecter votre capacité à concevoir des enfants. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des conseils concernant la conservation de sperme avant de débiter votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

PEMETREXED FRESENIUS KABI peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent pendant la conduite des véhicules et l'utilisation de machine(s).

3. Comment utiliser PEMETREXED FRESENIUS KABI ?

La dose de PEMETREXED FRESENIUS KABI est de 500 milligrammes par mètre carré de votre surface corporelle. Votre taille et votre poids corporel sont mesurés pour déterminer la surface de votre corps. Votre médecin utilisera cette surface corporelle afin de déterminer la dose exacte qui vous sera administrée. Cette dose peut être ajustée ou le traitement repoussé en fonction du résultat de vos analyses sanguines et de votre état général. Un pharmacien hospitalier, un infirmier ou un médecin mélangera la poudre de PEMETREXED FRESENIUS KABI avec une solution de glucose à 5 % pour préparation injectable avant de vous l'administrer par perfusion.

Vous recevrez toujours PEMETREXED FRESENIUS KABI par perfusion dans l'une de vos veines. La perfusion durera approximativement 10 minutes.

Lorsque PEMETREXED FRESENIUS KABI est utilisé en association au cisplatine :
Votre médecin ou votre pharmacien hospitalier définira la dose en fonction de votre taille et de votre poids. Le cisplatine est également donné par perfusion dans l'une de vos veines et est administré environ 30 minutes après la fin de la perfusion de PEMETREXED FRESENIUS KABI. La perfusion de cisplatine durera approximativement 2 heures.

Vous devriez recevoir votre perfusion une fois toutes les trois semaines.

Médicaments associés :

Corticoïdes : votre médecin vous prescrira des comprimés de corticostéroïdes (équivalent à 4 milligrammes de dexaméthasone 2 fois par jour) que vous devrez prendre le jour précédent, le jour même et le jour suivant le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI. Ce médicament vous est donné afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions cutanées que vous pouvez présenter pendant votre traitement anticancéreux.

Supplémentation en vitamines : votre médecin vous prescrira de l'acide folique (vitamine) par voie orale ou un médicament contenant plusieurs vitamines dont de l'acide folique (350 à 1000 microgrammes) que vous devrez prendre une fois par jour pendant le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI. Vous devez prendre au moins cinq doses dans les 7 jours qui précèdent la première injection de PEMETREXED FRESENIUS KABI. Vous devez continuer de prendre l'acide folique pendant les 21 jours après la dernière injection de PEMETREXED FRESENIUS KABI. Vous recevrez également une injection de vitamine B₁₂ (1000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de PEMETREXED FRESENIUS KABI puis environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI). La vitamine B₁₂ et l'acide folique vous sont donnés afin de réduire les effets toxiques éventuels dus au traitement anticancéreux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez contacter votre médecin immédiatement si vous ressentez un des effets suivants :

- Fièvre ou infection (respectivement, fréquent ou très fréquent) : si vous avez une température de 38°C ou plus, si vous transpirez ou si vous avez d'autres signes d'infection (parce que vous pouvez avoir des globules blancs en nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent). L'infection (sepsis) peut être sévère et conduire au décès.
- Si vous commencez à ressentir une douleur à la poitrine (fréquent) ou des palpitations (peu fréquent).
- Si vous avez une douleur, une rougeur, un gonflement ou des plaies au niveau de la bouche (très fréquent).
- Réaction allergique : si vous présentez une éruption cutanée (très fréquent) / une sensation de brûlure ou de fourmillement (fréquent), ou une fièvre (fréquent). Rarement, des réactions de la peau peuvent être sévères et conduire au décès. Contactez votre médecin si vous avez des éruptions sévères, ou des démangeaisons, ou des cloques qui se forment (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique).
- Si vous êtes fatigué, si vous vous sentez faible, si vous vous essoufflez facilement ou si vous êtes pâle (parce que vous pouvez avoir un taux d'hémoglobine inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Si vous saignez des gencives, du nez ou de la bouche ou si un saignement ne s'arrête pas, si vos urines sont rosées ou rougeâtres, si vous présentez des bleus inattendus (parce que vous pouvez avoir des plaquettes en nombre inférieur à la normale, ce qui est fréquent).
- Si vous avez un essoufflement brutal, une douleur intense à la poitrine ou une toux avec des crachats de sang (peu fréquent) (cela peut évoquer un caillot de sang dans les vaisseaux sanguins des poumons).

D'autres effets indésirables possibles du pémétréxed sont :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

Infection

Pharyngite (un mal de gorge)

Faible nombre de granulocytes neutrophiles (un type de globules blancs)

Faible nombre de globules blancs

Faible taux d'hémoglobine

Douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans votre bouche

Perte de l'appétit

Vomissement

Diarrhée

Nausées

Eruption cutanée

Peau qui pèle

Analyses sanguines anormales montrant une fonctionnalité réduite des reins

Fatigue

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Septicémie

Fièvre avec un faible nombre de granulocytes neutrophiles (un type de globules blancs)

Faible nombre de plaquettes

Réaction allergique

Déshydratation

Modification du goût

Endommagement des nerfs moteurs pouvant causer faiblesse et atrophie musculaires (perte musculaire), principalement dans les bras et les jambes

Endommagement des nerfs sensoriels pouvant causer une perte de sensation, une douleur de brûlure et une démarche instable

Sensations vertigineuses

Inflammation ou gonflement de la conjonctive (membrane qui tapisse les paupières et couvre le blanc de l'œil)

Sécheresse des yeux

Larmolement

Sécheresse de la conjonctive (membrane qui tapisse les paupières et couvre le blanc de l'œil) et de la cornée (couche transparente devant l'iris et la pupille)

Gonflement des paupières

Troubles oculaires avec sécheresse, larmolement, irritation et/ou douleur

Insuffisance cardiaque (affectant la puissance de pompage des muscles de votre cœur)

Rythme cardiaque irrégulier

Indigestion

Constipation

Douleur abdominale

Foie : augmentation dans le sang des substances produites par le foie

Augmentation de la pigmentation de la peau

Démangeaisons de la peau

Eruption cutanée sur le corps où chaque marque ressemble à une cible

Perte de cheveux

Urticaire

Reins qui cessent de fonctionner

Réduction du fonctionnement des reins

Fièvre

Douleur

Excès de liquide dans les tissus corporels, entraînant un gonflement

Douleur à la poitrine

Inflammation et ulcération des muqueuses tapissant le tube digestif

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Diminution du nombre de globules rouges, blancs et des plaquettes

Accident vasculaire cérébral

Type d'accident vasculaire cérébral lorsqu'une artère du cerveau est bouchée

Saignement à l'intérieur du crâne

Angine de poitrine (douleur à la poitrine causée par un flux de sang réduit vers le cœur)

Crise cardiaque

Rétrécissement ou obstruction des artères coronaires

Rythme cardiaque augmenté

Distribution sanguine insuffisante vers les membres

Blocage dans l'une des artères pulmonaires dans vos poumons

Inflammation et lésions de la muqueuse des poumons avec des problèmes respiratoires

Passage de sang rouge vif depuis l'anus

Saignement dans le tube digestif

Perforation de l'intestin

Inflammation de la muqueuse de l'œsophage

Inflammation de la muqueuse du gros intestin, qui peut être accompagnée par un saignement intestinal ou rectal (observée uniquement en association avec le cisplatine)

Inflammation, œdème, érythème et érosion de la surface de la muqueuse de l'œsophage causée par la radiothérapie

Inflammation des poumons causée par la radiothérapie

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

Destruction des globules rouges

Choc anaphylactique (réaction allergique sévère)

Inflammation du foie

Rougeur de la peau

Eruption cutanée qui se développe dans une zone précédemment irradiée

Très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

Infection de la peau et des tissus mous

Syndrome de Stevens-Johnson (type de réaction cutanéomuqueuse sévère qui peut mettre la vie en danger)
Nécrolyse épidermique toxique (type de réaction cutanée sévère qui peut mettre la vie en danger)
Trouble auto-immun qui entraîne des éruptions cutanées et des cloques sur les jambes, les bras et le ventre
Inflammation de la peau caractérisée par la présence de bulles pleines de liquide
Fragilité cutanée, cloques, érosions et lésions de la peau
Rougeur, douleur et gonflement, principalement des membres inférieurs
Inflammation de la peau et de la graisse sous la peau (pseudocellulite)
Inflammation de la peau (dermatite)
Peau qui devient inflammée, qui démange, rouge, craquelée et rugueuse
Taches qui démangent intensément

Indéterminée : fréquence qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Type de diabète principalement dû à une pathologie rénale
Troubles des reins impliquant la mort des cellules épithéliales tubulaires qui forment les tubules rénaux

Vous pouvez avoir un de ces symptômes. Vous devez informer votre médecin dès que vous commencez à présenter un de ces effets indésirables.

Si vous souffrez d'un ou de plusieurs symptômes, informez votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver PEMETREXED FRESENIUS KABI

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Solution reconstituée et solution pour perfusion : Le produit doit être utilisé immédiatement. S'il est préparé comme indiqué, la stabilité physique et chimique de la solution reconstituée de pémétrexed a été démontrée pendant 24 heures à température réfrigérée. Pour la solution diluée de pémétrexed, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 21 jours à température réfrigérée et 7 jours à 25°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules.

Ce médicament est à usage unique.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PEMETREXED FRESENIUS KABI

- La substance active est le pémétréxed.

PEMETREXED FRESENIUS KABI 100 mg : Chaque flacon contient 100 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide).

PEMETREXED FRESENIUS KABI 500 mg : Chaque flacon contient 500 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide).

Après reconstitution, la solution contient 25 mg/ml de pémétréxed. Après reconstitution, la solution doit être diluée par un professionnel de santé avant la perfusion intraveineuse.

Les autres composants sont le mannitol, l'acide chlorhydrique, et le trométamol.

Comment se présente PEMETREXED FRESENIUS KABI et contenu de l'emballage extérieur

PEMETREXED FRESENIUS KABI est une poudre pour solution pour perfusion conditionnée dans un flacon en verre. La poudre est lyophilisée ou solide et blanc à blanc cassé.

Disponible en boîtes de 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Allemagne

Fabricant

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Allemagne

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul.Sienkiewicza 25,
99-300, Kutno,
Pologne

Fresenius Kabi France
6 rue du Rempart
27400 Louviers
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Précautions particulières d'utilisation, de manipulation et d'élimination

Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pémétréxed pour administration par perfusion intraveineuse.

Calculer la dose et le nombre de flacons de PEMETREXED FRESENIUS KABI nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétréxed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.

PEMETREXED FRESENIUS KABI 100 mg :

Reconstituer le flacon de 100 mg avec 4,2 ml de solution pour perfusion de glucose à 5%, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pémétréxed.

PEMETREXED FRESENIUS KABI 500 mg :

Reconstituer le flacon de 500 mg avec 20 ml de solution pour perfusion de glucose à 5%, ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pémétréxed.

Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. Une dilution ultérieure est nécessaire.

Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétréxed doit être alors dilué pour atteindre 100 ml avec une solution pour perfusion de glucose à 5%, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.

Les solutions pour perfusion de pémétréxed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine. Le pémétréxed est incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate.

PEMETREXED FRESENIUS KABI contient du trométamol comme excipient. Le trométamol est incompatible avec le cisplatine, car celui-ci est dégradé en présence de trométamol. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Les lignes de perfusion doivent être rincées après l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.

Les solutions de pémétréxed sont à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation et précautions d'administration : Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pémétréxed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les agents cytostatiques. Le pémétréxed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétréxed. Quelques cas d'extravasation de pémétréxed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants.

Notice : Information de l'utilisateur

PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion pémétréxed

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PEMETREXED FRESENIUS KABI ?
3. Comment utiliser PEMETREXED FRESENIUS KABI ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PEMETREXED FRESENIUS KABI ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans quels cas est-il utilisé ?

PEMETREXED FRESENIUS KABI est un médicament utilisé dans le traitement du cancer.

PEMETREXED FRESENIUS KABI est donné en association avec le cisplatine, un autre médicament anticancéreux, comme traitement contre le mésothéliome pleural malin, une forme de cancer qui touche l'enveloppe du poumon, chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

PEMETREXED FRESENIUS KABI est également donné en association avec le cisplatine comme traitement initial des patients atteints d'un cancer du poumon au stade avancé.

PEMETREXED FRESENIUS KABI peut vous être prescrit si vous avez un cancer du poumon à un stade avancé si votre maladie a répondu au traitement ou si elle n'a pas beaucoup évolué après une chimiothérapie initiale.

PEMETREXED FRESENIUS KABI est également un traitement pour les patients atteints d'un cancer du poumon au stade avancé dont la maladie a progressé, après avoir reçu une autre chimiothérapie initiale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PEMETREXED FRESENIUS KABI ?

N'utilisez jamais PEMETREXED FRESENIUS KABI :

- si vous êtes allergique au pémétréxed ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez, vous devez interrompre l'allaitement durant le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI.
- si vous avez reçu récemment ou allez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien hospitalier avant de recevoir PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Si vous avez ou avez eu des problèmes aux reins, informez-en votre médecin ou votre pharmacien hospitalier car vous ne pouvez peut-être pas recevoir PEMETREXED FRESENIUS KABI. Avant chaque perfusion, des prélèvements de sang seront réalisés afin d'évaluer si vos fonctions rénale et hépatique sont correctes et de vérifier que vous avez suffisamment de cellules sanguines pour recevoir PEMETREXED FRESENIUS KABI. Votre médecin peut décider de modifier la dose ou de repousser le traitement en fonction de votre état général et si votre taux de cellules sanguines est trop bas. Si vous recevez également du cisplatine, votre médecin s'assurera que vous êtes correctement hydraté et que vous recevez un traitement avant et après l'administration de cisplatine pour prévenir les vomissements.

Si vous avez eu ou allez avoir une radiothérapie, informez-en votre médecin, car il peut se produire une réaction précoce ou tardive à la radiothérapie avec PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Si vous avez été récemment vacciné, informez-en votre médecin, car ceci peut possiblement provoquer des effets néfastes avec PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Si vous avez une maladie cardiaque ou des antécédents de maladie cardiaque, informez-en votre médecin.

Si vous avez une accumulation de liquide autour du poumon, votre médecin peut décider d'enlever ce liquide avant l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents, car il n'existe pas de données chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans avec ce médicament.

Autres médicaments et PEMETREXED FRESENIUS KABI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre des médicaments contre la douleur ou l'inflammation (gonflement), tels que les médicaments appelés « Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens » (AINS), y compris des médicaments obtenus sans ordonnance (tel que l'ibuprofène). Il existe divers types d'AINS avec différentes durées d'action. Selon la date prévue de votre perfusion de PEMETREXED FRESENIUS KABI et/ou l'état de votre fonction rénale, votre médecin vous indiquera quels médicaments vous pouvez prendre et quand vous pouvez les prendre. En cas de doute, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si certains de vos médicaments sont des AINS.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, informez votre médecin. L'utilisation de PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous les risques potentiels lorsque PEMETREXED FRESENIUS KABI est donné pendant la grossesse. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans les 6 mois après la dernière administration.

Allaitement

Si vous allaitez, informez votre médecin.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec PEMETREXED FRESENIUS KABI.

Fertilité

Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement avec PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans les 3 mois qui suivent son arrêt, et par conséquent d'utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement avec PEMETREXED FRESENIUS KABI et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. Si vous souhaitez concevoir un enfant durant le traitement ou dans les 3 mois qui suivent le traitement, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. PEMETREXED FRESENIUS KABI peut affecter votre capacité à concevoir des enfants. Adressez-

vous à votre médecin pour obtenir des conseils concernant la conservation de sperme avant de débiter votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

PEMETREXED FRESENIUS KABI peut entraîner une sensation de fatigue. Soyez prudent pendant la conduite des véhicules et l'utilisation de machine(s).

PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion contient 964 mg d'hydroxypropylbetadex pour 100 mg de pémétrexed.

Si vous souffrez d'une maladie rénale, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

La dose de PEMETREXED FRESENIUS KABI est de 500 milligrammes par mètre carré de votre surface corporelle. Votre taille et votre poids corporel sont mesurés pour déterminer la surface de votre corps. Votre médecin utilisera cette surface corporelle afin de déterminer la dose exacte qui vous sera administrée. Cette dose peut être ajustée ou le traitement repoussé en fonction du résultat de vos analyses sanguines et de votre état général. Un pharmacien hospitalier, un infirmier ou un médecin mélangera PEMETREXED FRESENIUS KABI avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection ou une solution de glucose à 5 % pour préparation injectable avant de vous l'administrer par perfusion.

Vous recevrez toujours PEMETREXED FRESENIUS KABI par perfusion dans l'une de vos veines. La perfusion durera approximativement 10 minutes.

Lorsque PEMETREXED FRESENIUS KABI est utilisé en association au cisplatine :

Votre médecin ou votre pharmacien hospitalier définira la dose en fonction de votre taille et de votre poids. Le cisplatine est également donné par perfusion dans l'une de vos veines et est administré environ 30 minutes après la fin de la perfusion de PEMETREXED FRESENIUS KABI. La perfusion de cisplatine durera approximativement 2 heures.

Vous devriez recevoir votre perfusion une fois toutes les trois semaines.

Médicaments associés :

Corticoides : votre médecin vous prescrira des comprimés de corticostéroïdes (équivalent à 4 milligrammes de dexaméthasone 2 fois par jour) que vous devrez prendre le jour précédent, le jour même et le jour suivant le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI. Ce médicament vous est donné afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions cutanées que vous pouvez présenter pendant votre traitement anticancéreux.

Supplémentation en vitamines : votre médecin vous prescrira de l'acide folique (vitamine) par voie orale ou un médicament contenant plusieurs vitamines dont de l'acide folique (350 à 1000 microgrammes) que vous devrez prendre une fois par jour pendant le traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI. Vous devez prendre au moins cinq doses dans les 7 jours qui précèdent la première injection de PEMETREXED FRESENIUS KABI. Vous devez continuer de prendre l'acide folique pendant les 21 jours après la dernière injection de PEMETREXED FRESENIUS KABI. Vous recevrez également une injection de vitamine B12 (1000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de PEMETREXED FRESENIUS KABI puis environ toutes les 9 semaines (ce qui correspond à 3 cycles de traitement par PEMETREXED FRESENIUS KABI). La vitamine B12 et l'acide folique vous sont donnés afin de réduire les effets toxiques éventuels dus au traitement anticancéreux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez contacter votre médecin immédiatement si vous ressentez un des effets suivants :

- Fièvre ou infection (respectivement, fréquent ou très fréquent) : si vous avez une température de 38°C ou plus, si vous transpirez ou si vous avez d'autres signes d'infection (parce que vous pouvez avoir des globules blancs en nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent). L'infection (sepsis) peut être sévère et conduire au décès.
- Si vous commencez à ressentir une douleur à la poitrine (fréquent) ou des palpitations (peu fréquent).
- Si vous avez une douleur, une rougeur, un gonflement ou des plaies au niveau de la bouche (très fréquent).
- Réaction allergique : si vous présentez une éruption cutanée (très fréquent) / une sensation de brûlure ou de fourmillement (fréquent), ou une fièvre (fréquent). Rarement, des réactions de la peau peuvent être sévères et conduire au décès. Contactez votre médecin si vous avez des éruptions sévères, ou des démangeaisons, ou des cloques qui se forment (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique).
- Si vous êtes fatigué, si vous vous sentez faible, si vous vous essoufflez facilement ou si vous êtes pâle (parce que vous pouvez avoir un taux d'hémoglobine inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Si vous saignez des gencives, du nez ou de la bouche ou si un saignement ne s'arrête pas, si vos urines sont rosées ou rougeâtres, si vous présentez des bleus inattendus (parce que vous pouvez avoir des plaquettes en nombre inférieur à la normale, ce qui est fréquent).
- Si vous avez un essoufflement brutal, une douleur intense à la poitrine ou une toux avec des crachats de sang (peu fréquent) (cela peut évoquer un caillot de sang dans les vaisseaux sanguins des poumons).

D'autres effets indésirables possibles du pémétréxed sont :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

Infection

Pharyngite (un mal de gorge)

Faible nombre de granulocytes neutrophiles (un type de globules blancs)

Faible nombre de globules blancs

Faible taux d'hémoglobine

Douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans votre bouche

Perte de l'appétit

Vomissement

Diarrhée

Nausées

Eruption cutanée

Peau qui pèle

Analyses sanguines anormales montrant une fonctionnalité réduite des reins

Fatigue

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Septicémie

Fièvre avec un faible nombre de granulocytes neutrophiles (un type de globules blancs)

Faible nombre de plaquettes

Réaction allergique

Déshydratation

Modification du goût

Endommagement des nerfs moteurs pouvant causer faiblesse et atrophie musculaires (perte musculaire), principalement dans les bras et les jambes

Endommagement des nerfs sensoriels pouvant causer une perte de sensation, une douleur de brûlure et une démarche instable
Sensations vertigineuses
Inflammation ou gonflement de la conjonctive (membrane qui tapisse les paupières et couvre le blanc de l'œil)
Sécheresse des yeux
Larmoiement
Sécheresse de la conjonctive (membrane qui tapisse les paupières et couvre le blanc de l'œil) et de la cornée (couche transparente devant l'iris et la pupille)
Gonflement des paupières
Troubles oculaires avec sécheresse, larmoiement, irritation et/ou douleur
Insuffisance cardiaque (affectant la puissance de pompage des muscles de votre cœur)
Rythme cardiaque irrégulier
Indigestion
Constipation
Douleur abdominale
Foie : augmentation dans le sang des substances produites par le foie
Augmentation de la pigmentation de la peau
Démangeaisons de la peau
Eruption cutanée sur le corps où chaque marque ressemble à une cible
Perte de cheveux
Urticaire
Reins qui cessent de fonctionner
Réduction du fonctionnement des reins
Fièvre
Douleur
Excès de liquide dans les tissus corporels, entraînant un gonflement
Douleur à la poitrine
Inflammation et ulcération des muqueuses tapissant le tube digestif

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Diminution du nombre de globules rouges, blancs et des plaquettes
Accident vasculaire cérébral
Type d'accident vasculaire cérébral lorsqu'une artère du cerveau est bouchée
Saignement à l'intérieur du crâne
Angine de poitrine (douleur à la poitrine causée par un flux de sang réduit vers le cœur)
Crise cardiaque
Rétrécissement ou obstruction des artères coronaires
Rythme cardiaque augmenté
Distribution sanguine insuffisante vers les membres
Blocage dans l'une des artères pulmonaires dans vos poumons
Inflammation et lésions de la muqueuse des poumons avec des problèmes respiratoires
Passage de sang rouge vif depuis l'anus
Saignement dans le tube digestif
Perforation de l'intestin
Inflammation de la muqueuse de l'œsophage
Inflammation de la muqueuse du gros intestin, qui peut être accompagnée par un saignement intestinal ou rectal (observée uniquement en association avec le cisplatine)
Inflammation, œdème, érythème et érosion de la surface de la muqueuse de l'œsophage causée par la radiothérapie
Inflammation des poumons causée par la radiothérapie

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

Destruction des globules rouges
Choc anaphylactique (réaction allergique sévère)
Inflammation du foie

Rougeur de la peau
Éruption cutanée qui se développe dans une zone précédemment irradiée

Très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

Infection de la peau et des tissus mous
Syndrome de Stevens-Johnson (type de réaction cutanéomuqueuse sévère qui peut mettre la vie en danger)
Nécrolyse épidermique toxique (type de réaction cutanée sévère qui peut mettre la vie en danger)
Trouble auto-immun qui entraîne des éruptions cutanées et des cloques sur les jambes, les bras et le ventre
Inflammation de la peau caractérisée par la présence de bulles pleines de liquide
Fragilité cutanée, cloques, érosions et lésions de la peau
Rougeur, douleur et gonflement, principalement des membres inférieurs
Inflammation de la peau et de la graisse sous la peau (pseudocellulite)
Inflammation de la peau (dermatite)
Peau qui devient inflammée, qui démange, rouge, craquelée et rugueuse
Taches qui démangent intensément

Indéterminée : fréquence qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Type de diabète principalement dû à une pathologie rénale
Troubles des reins impliquant la mort des cellules épithéliales tubulaires qui forment les tubules rénaux

Vous pouvez avoir un de ces symptômes. Vous devez informer votre médecin dès que vous commencez à présenter un de ces effets indésirables.

Si vous souffrez d'un ou de plusieurs symptômes, informez votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Solution pour perfusion : Le produit doit être utilisé immédiatement. S'il est préparé comme indiqué, la stabilité physique et chimique de la solution diluée de pémétrexed a été démontrée pendant 21 jours à température réfrigérée et 7 jours à 25°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules.

Ce médicament est à usage unique.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

La substance active est le pémétréxed.

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de pémétréxed.

Après dilution, un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide).

Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient 500 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide).

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient 1 000 mg de pémétréxed (sous forme de pémétréxed diacide).

Les autres composants dont l'hydroxypropylbetadex, l'acide chlorhydrique, le trométamol et l'eau pour préparations injectables

Comment se présente PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur

PEMETREXED FRESENIUS KABI est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) contenu dans un flacon en verre. C'est une solution incolore à jaune pâle ou jaune verdâtre.

Boite de 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Allemagne

Fabricant

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53

61169 Friedberg

Allemagne

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

ul.Sienkiewicza 25,

99-300, Kutno,

Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}.>

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Précautions particulières d'utilisation, de manipulation et d'élimination

- Utiliser des techniques aseptiques pour la dilution de la solution de pémétréxed pour administration par perfusion intraveineuse.
- Calculer la dose et le nombre de flacons de PEMETREXED FRESENIUS KABI nécessaires.
- Le volume approprié de PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être dilué pour atteindre 100 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection ou de solution pour perfusion de glucose à 5%, et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
- Les solutions pour perfusion de pémétréxed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine. Le pémétréxed est incompatible avec les diluants contenant du calcium, incluant les solutions injectables Ringer et Ringer lactate.

PEMETREXED FRESENIUS KABI contient du trométamol comme excipient. Le trométamol est incompatible avec le cisplatine, car celui-ci est dégradé en présence de trométamol. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Les lignes de perfusion doivent être rincées après l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI.

- Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
- Les solutions de pémétréxed sont à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation et précautions d'administration

Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pémétréxed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétréxed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les agents cytostatiques. Le pémétréxed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétréxed. Quelques cas d'extravasation de pémétréxed ont été rapportés et ont été considérés comme non graves par les investigateurs. Les extravasations devraient être prises en charge selon les pratiques standard locales appliquées aux autres agents non-vésicants.