

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 25 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Chaque flacon de 4 ml contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Chaque flacon de 20 ml contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Chaque flacon de 40 ml contient 1000 mg de pémétrexed (sous forme de pémétrexed disodique hémipentahydraté).

Excipient à effet notoire

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 2,78 mg (0,12 mmol) de sodium.

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de propylène glycol.

Chaque flacon de 4 ml contient 11,12 mg (0,5 mmol) de sodium, ce qui équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Chaque flacon de 4 ml contient 200 mg de propylène glycol.

Chaque flacon de 20 ml contient 55,6 mg (2,4 mmol) de sodium, ce qui équivaut à 3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Chaque flacon de 20 ml contient 1000 mg de propylène glycol.

Chaque flacon de 40 ml contient 111,2 mg (4,8 mmol) de sodium, ce qui équivaut à 6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Chaque flacon de 40 ml contient 2000 mg de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide, incolore à jaune ou jaune-vert.

Solution pratiquement exempte de particules.

Le pH de la solution à diluer est de 8,0 – 9,0

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin

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

Cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules »

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

Pemetrexed Sandoz est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchopulmonaire « 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 Sandoz est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

Ce médicament est indiqué chez les adultes uniquement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pemetrexed Sandoz doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie

Pemetrexed Sandoz en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de pémétrexed est de 500 mg/m² de surface corporelle (SC), 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 sur 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 l'administration de cisplatine (voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).

Pemetrexed Sandoz en monothérapie

Chez les patients traités pour un cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de pémétrexed 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 pémétrexed. La corticothérapie doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Afin d'en réduire la toxicité, les patients traités par pémétrexed 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 1000 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 (1000 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) incluant une différenciation des leucocytes avec mesure du taux de plaquettes doit être réalisée à des fins de surveillance des patients. 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 neutrophiles (NAN) doit être ≥ 1500 cellules/mm³ et le nombre de plaquettes $\geq 100\,000$ cellules/mm³.

La clairance de la créatinine doit être ≥ 45 ml/min.

Le taux de bilirubine totale doit être $\leq 1,5$ 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 ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatase alcaline, d'ASAT et d'ALAT ≤ 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 ou 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 Sandoz utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

Tableau 1. Tableau de modification des doses de Pemetrexed Sandoz (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques	
Au nadir : NAN < 500/mm ³ et plaquettes $\geq 50\,000$ /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 NAN	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 NAN	50 % de la dose précédente (pour le pémétréxed et le cisplatine)

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

En cas de toxicités non hématologiques $\geq$ Grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par Pemetrexed Sandoz 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 Pemetrexed Sandoz (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)	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente

ou diarrhée de Grade 3 ou 4		
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 À l'exclusion d'une neurotoxicité

En cas de neurotoxicité, il est recommandé d'ajuster les doses de Pemetrexed Sandoz et de cisplatine comme indiqué 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 Pemetrexed Sandoz (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité		
Grade CTC^a	Dose de pémétrexed (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 Sandoz 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 études 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 pémétrexed dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchopulmonaire « 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 ceux préconisés 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 sur l'utilisation du pémétrexed 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 $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux d'aminotransférase > 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou > 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

Mode d'administration

Pemetrexed Sandoz être administré par voie intraveineuse après dilution.

Pemetrexed Sandoz doit être administré en perfusion par voie 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 Sandoz et pour les instructions concernant la dilution du médicament 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).

Administration concomitante du 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 myélosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour la myélosuppression pendant le traitement, et le pémétrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur nombre absolu de neutrophiles (NAN) n'est pas revenu à une valeur ≥ 1500 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 NAN 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 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 inférieure à 45 ml/min a été étudié. Par conséquent, l'utilisation du pémétrexed chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 45 ml/min n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Les patients atteints d'une insuffisance rénale légère 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 éligibles pour un traitement par pémétrexed, les AINS à demi-vie d'élimination longue doivent être interrompus au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins deux jours après l'administration de pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Des événements rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pémétrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. La plupart des patients chez lesquels ces événements sont survenus présentaient des facteurs de risque sous-jacents pour le développement d'événements rénaux, notamment une déshydratation, ou 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 pémétrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. La plupart de ces événements ont disparu après le retrait du pémétrexed. 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 (par ex. l'hypernatrémie).

L'effet du liquide interstitiel, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pémétréxed n'est pas entièrement défini. Une étude de phase II portant sur le pémétréxed menée chez 31 patients atteints de tumeurs solides et ayant un liquide interstitiel stable a démontré qu'il n'y avait pas de différence en termes de concentrations plasmatiques normalisées et de clairance de la dose du pémétréxed, comparés aux patients ne présentant pas d'accumulations de liquide interstitiel. Ainsi, une ponction évacuatrice d'une accumulation du liquide interstitiel devrait être envisagée avant l'administration de pémétréxed, mais pourrait 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 événements cardiovasculaires graves, y compris des infarctus du myocarde, et des événements 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. Par conséquent, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le pémétréxed peut entraîner des effets nocifs pour le matériel génétique. Il est conseillé aux hommes ayant atteint la maturité sexuelle de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. Des mesures de contraception ou l'abstinence sont recommandées. Il est conseillé aux hommes de consulter pour envisager une conservation de sperme avant de débiter le traitement, en raison du risque que le traitement par pémétréxed cause une 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, soit pendant, soit après leur traitement par pémétréxed. Une attention particulière devra être portée à ces patients et il faudra faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants.

Des cas de réactivation d'une radiation ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie, des semaines ou des années auparavant.

Pemetrexed Sandoz 100 mg (flacon de 4 ml)

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Ce médicament contient 200 mg de propylène glycol par flacon.

Pemetrexed Sandoz 500 mg (flacon de 20 ml)

Ce médicament contient 55,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Ce médicament contient 1000 mg de propylène glycol par flacon.

Pemetrexed Sandoz 1000 mg (flacon de 40 ml)

Ce médicament contient 111,2 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Ce médicament contient 2000 mg de propylène glycol par flacon.

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

Le pémétrexed 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 ex. aminoglycosides, diurétiques de l'anse, dérivés du platine, ciclosporine) peut potentiellement retarder la clairance du pémétrexed. Ce type d'association doit être utilisé avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine devra être étroitement surveillée.

L'administration concomitante de pémétrexed avec des inhibiteurs de l'OAT3 (transporteur d'anions organiques 3) (par ex. le probénécide, la pénicilline, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs)) diminue la clairance du pémétrexed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pémétrexed.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min), des doses élevées d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tel que l'ibuprofène > 1600 mg/jour) et les doses plus élevées d'acide acétylsalicylique ($\geq 1,3$ g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pémétrexed et par conséquent, augmenter la survenue d'événements indésirables dus au pémétrexed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de doses élevées d'AINS ou d'acide acétylsalicylique avec le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min).

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

En l'absence de données concernant les éventuelles interactions avec les AINS à demi-vie plus longue, tels que le piroxicam ou le rofécoxib, leur administration concomitante avec le pémétrexed chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée doit être interrompue au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins deux jours après l'administration de pémétrexed (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour la toxicité, en particulier la myélosuppression et la toxicité gastro-intestinale.

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

Interactions communes à tous les agents cytotoxiques

En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients cancéreux, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. En raison de la grande variabilité intra-individuelle du statut de coagulation au cours des maladies et de l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, il est nécessaire d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (rapport international normalisé) s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux.

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 systémique, éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il est disponible (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 effets nocifs pour le 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 est conseillé aux hommes ayant atteint la maturité sexuelle 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'existe pas de données sur l'utilisation du pémétréxed chez la femme enceinte, cependant le pémétréxed, comme d'autres anti-métabolites, est suspecté de provoquer des malformations graves lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le pémétréxed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf en cas de nécessité évidente après évaluation du bénéfice pour la mère et du risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement

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

Fertilité

Il est conseillé aux hommes de consulter pour envisager une conservation de sperme avant de débiter le traitement, en raison du risque que le traitement par pémétréxed cause une stérilité irréversible.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, il a été rapporté que le pémétréxed pouvait causer de la fatigue. Par conséquent, il convient de conseiller aux patients de s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines, si cet effet se produit.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par pémétréxed, en monothérapie ou en association, sont une dépression médullaire se manifestant sous la forme d'une anémie, une neutropénie, une leucopénie, une thrombopénie, ainsi que des toxicités gastro-intestinales, se manifestant sous la forme d'anorexie, de nausées, de vomissements, de diarrhées, de constipation, de pharyngite, de mucite et de stomatite. D'autres effets indésirables incluent : toxicités rénales, élévation des aminotransférases, alopecie, fatigue, déshydratation, rash, 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 :

≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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			Dermohypo-dermite	
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 Kérato-conjonctivite sèche OEdème palpébral Maladie de la surface oculaire				
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque	Angor Infarctus du			

		Arythmie	myocarde Coronaropathie Arythmie supra-ventriculaire			
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 gastrointestinale Perforation intestinale OEsophagite 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	Hyper-pigmentation Prurit Erythème polymorphe Alopécie Urticaire		Erythème	Syndrome de Stevens-Johnson ^b Nécrolyse épidermique toxique ^b Pemphigoïde Dermatite bulleuse Epidermolyse bulleuse acquise OEdème 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 néphro-génique Nécrose tubulaire rénale
Troubles généraux et anomalies au site	Fatigue	Pyrexie Douleur OEdème Douleur				

d'administration		thoracique Inflammation des muqueuses				
Investigations		Elévation de la gammaglutamyl- transférase				
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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent neutropénie, anémie, thrombopénie, mucite, polyneuropathie sensitive et rash. 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 pourraient être observées. En cas de suspicion de surdosage, la numération formule sanguine des patients doit être surveillée et ils devraient recevoir un traitement de soutien, en tant que de besoin. L'utilisation de folinate de calcium/d'acide folinique dans la prise en charge d'un surdosage de pémétrexed doit être envisagée.

5. PROPRIETES 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 cruciaux, qui sont 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 essentielles 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 pémétrexed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par l'enzyme 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 polyglutamatés ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du médicament dans les cellules tumorales.

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, dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2).

Efficacité clinique

Mésothéliome

L'étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS, qui comparait l'association pémétréxed plus cisplatine au cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin naïfs de chimiothérapie, a montré que les patients traités par 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 en monothérapie.

Pendant cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B₁₂ a été introduite dans le traitement des patients afin de 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 médicament à l'étude (patients randomisés et traités). Une analyse de sous-groupe a été effectuée chez les patients ayant reçu une supplémentation en acide folique et en vitamine B₁₂ pendant toute la durée de leur traitement de l'étude (patients totalement supplémentés). Les résultats de ces analyses d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 5. Efficacité de l'association 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 à 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 (valeur de p) ^a	0,020		0,051	
Délai médian jusqu'à la progression tumorale (mois) (IC à 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 (valeur de p) ^a	0,001		0,008	
Temps jusqu'à l'échec du traitement (mois) (IC à 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 (valeur de p) ^a	0,001		0,001	
Taux de réponse globale ^b (IC à 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 (valeur de 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 totalement supplémentés (N = 167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes associés au mésothéliome pleural malin pertinents sur le plan clinique (douleur et dyspnée) a été démontrée dans le bras pémétréxed/cisplatine (212 patients) comparé au bras cisplatine en monothérapie (218 patients), à l'aide de l'échelle des symptômes du cancer du poumon (« Lung Cancer Symptom Scale »). Des différences statistiquement significatives dans les analyses de la fonction pulmonaire ont également été observées. La différence entre les deux bras de traitement 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 témoin.

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

CBNPC, traitement de deuxième ligne

Une étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert comparant le pémétréxed au docétaxel chez des patients atteints de cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » (CBNPC) localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure, a démontré des durées de survie médianes de 8,3 mois pour les patients traités par pémétréxed (population en intention de traiter [ITT], N = 283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (population ITT, N = 288). La chimiothérapie antérieure n'incluait pas de pémétréxed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CBNPC sur l'effet du traitement en termes de survie globale a donné des résultats en faveur du pémétréxed comparé au docétaxel pour les histologies autres que l'histologie à prédominance épidermoïde (N = 399 ; 9,3 *versus* 8,0 mois, risque relatif [RR] ajusté = 0,78 ; IC à 95 % = 0,61-1,00, $p = 0,047$), et des résultats en faveur du docétaxel pour l'histologie de type carcinome à cellules épidermoïdes (N = 172 ; 6,2 *versus* 7,4 mois, RR ajusté = 1,56 ; IC à 95 % = 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 provenant d'une étude distincte, de phase III, contrôlée et randomisée, suggèrent que les données d'efficacité (survie globale, survie sans progression) du 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. Efficacité du pémétréxed *versus* docétaxel dans le CBNPC – population ITT

	Pémétréxed	Docétaxel
Durée de survie (mois)	(N = 283)	(N = 288)
• Médiane (m)	8,3	7,9
• IC à 95 % pour la médiane	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
• RR	0,99	
• IC à 95 % pour le RR	(0,82 - 1,20)	
• Valeur de p pour la non-infériorité (RR)	0,226	
Survie sans progression (mois)	(N = 283)	(N = 288)
• Médiane	2,9	2,9
• RR (IC à 95 %)	0,97 (0,82 - 1,16)	
Temps jusqu'à l'échec du traitement (TJET - mois)	(N = 283)	(N = 288)
• Médiane	2,3	2,1
• RR (IC à 95 %)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Réponse (n : qualifié pour la réponse)	(N = 264)	(N = 274)

• Taux de réponse (%) (IC à 95 %)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• Maladie stable (%)	45,8	46,4

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RR = risque relatif ; ITT = population en intention de traiter ; N = population totale.

CBNPC, traitement de première ligne

Une étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert comparant l'association pémétréxed plus cisplatine à l'association gemcitabine plus cisplatine chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV) naïfs de chimiothérapie a montré que l'association pémétréxed plus cisplatine (population en intention de traiter [ITT], N = 862) avait atteint son objectif principal et montrait une efficacité clinique similaire à l'association gemcitabine plus cisplatine (population en ITT, N = 863) au regard de la survie globale (risque relatif [RR] ajusté 0,94 ; IC à 95 % = 0,84-1,05). Tous les patients inclus dans cette étude avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

L'analyse d'efficacité principale était basée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité pour les principaux critères d'efficacité ont été également évaluées sur la population qualifiée au protocole (QP). Les analyses d'efficacité menées sur la population QP sont en accord avec celles utilisant la population ITT et soutiennent la non-infériorité de AC *versus* GC.

La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale étaient similaires entre les bras de traitement : la SSP médiane était de 4,8 mois pour pémétréxed plus cisplatine *versus* 5,1 mois pour gemcitabine plus cisplatine (risque relatif [RR] ajusté 1,04 ; IC à 95 % = 0,94-1,15), et le taux de réponse globale était de 30,6 % (IC à 95 % = 27,3-33,9) pour pémétréxed plus cisplatine *versus* 28,2 % (IC à 95 % = 25,0-31,4) pour gemcitabine plus cisplatine. Les données relatives à la SSP étaient partiellement confirmées par un examen indépendant (400/1725 patients étaient sélectionnés au hasard pour cet examen).

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

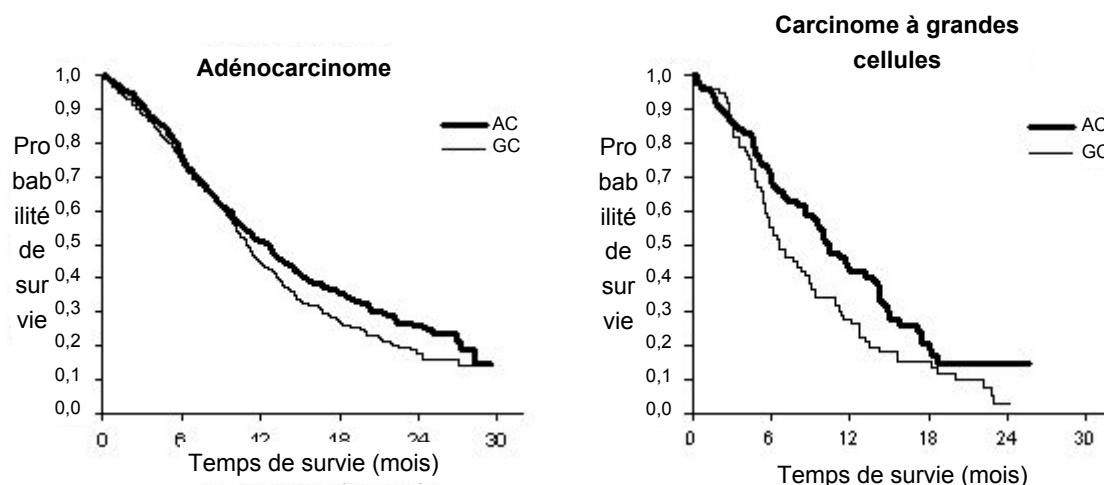
Tableau 7. Efficacité de l'association pémétréxed + cisplatine *versus* gemcitabine + cisplatine dans le traitement de première ligne du cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » – population en ITT et sous-groupes histologiques

Population en ITT et sous-groupes histologiques	Survie globale médiane en mois (IC à 95 %)				Risque relatif (RR) ajusté (IC à 95 %)	Supériorité de la valeur de <i>p</i>
	Pémétréxed + cisplatine		Gemcitabine + cisplatine			
Population en ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adénocarcinome (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 épidermoïdes (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 = population totale.

^a Statistiquement significatif pour la non-infériorité, avec la totalité de l'intervalle de confiance pour le RR bien en-dessous de la marge de non-infériorité de 1,17645 (*p* < 0,001).

Graphiques de Kaplan Meier sur la survie globale par histologie



AC = Pémétréxed + Cisplatine

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

Les patients traités avec 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 moindre administration d'érythropoïétine/darbopoïétine (10,4 % *versus* 18,1 %, $p < 0,001$), de 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 d'entretien

JMEN

Une étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (JMEN) a comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement d'entretien par pémétréxed associé aux meilleurs soins de soutien (BSC) (N = 441) par rapport au placebo associé aux BSC (N = 222) chez des patients atteints de cancer bronchopulmonaire « 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 de la gemcitabine, du paclitaxel ou du docétaxel. Le traitement en première ligne par un doublet contenant du pémétréxed n'était pas inclus. Tous les patients inclus dans cette étude avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients ont reçu le traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité d'emploi ont été évaluées à compter de la randomisation après que le patient avait complété le traitement en première ligne (induction). Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement d'entretien dans le bras pémétréxed et de 3,5 cycles dans le bras placebo. Au total, 213 patients (48,3 %) ont complété ≥ 6 cycles de traitement et 103 patients (23,4 %) ont complété ≥ 10 cycles de traitement par pémétréxed.

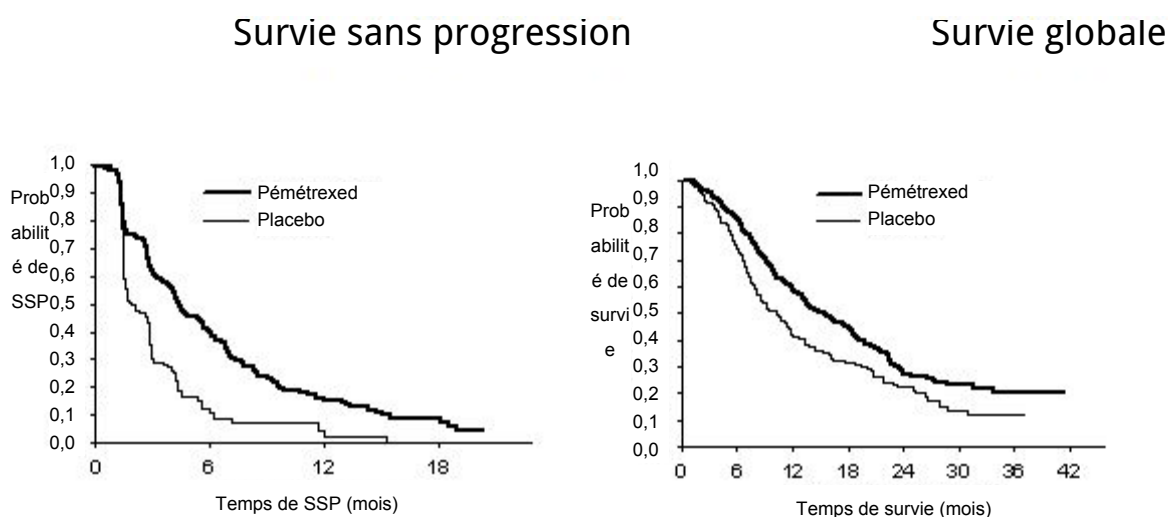
L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (N = 581, population ayant fait l'objet d'un examen indépendant ; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (risque relatif = 0,60 ; IC à 95 % : 0,49-0,73, $p < 0,00001$). L'examen indépendant des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation de la SSP effectuée par l'investigateur. La SG 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 (IC à 95 % = 0,65-0,95 ; $p = 0,01192$).

En accord avec les autres études cliniques impliquant 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 avec une histologie autre que l'histologie à prédominance épidermoïde (N = 430, population ayant fait l'objet d'un examen indépendant), 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 (IC à 95 % = 0,37-0,60, p = 0,00001). La SG médiane pour les patients atteints de CBNPC avec une histologie autre que l'histologie à prédominance épidermoïde (N = 481) était de 15,5 mois pour le bras pémétréxed et de 10,3 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,70 (IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002). Phase d'induction comprise, la SG médiane pour les patients atteints de CBNPC avec une histologie autre que l'histologie à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois pour le bras pémétréxed et de 13,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,71 (IC à 95 % = 0,56-0,88, p = 0,002).

Les résultats en termes de SSP et de SG 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 de la survie globale pémétréxed *versus* placebo chez les patients atteints de CBNPC avec une histologie autre qu'une histologie à prédominance épidermoïde



PARAMOUNT

Une étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (PARAMOUNT) a comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi de la poursuite du traitement d'entretien par pémétréxed associé aux BSC (N = 359) par rapport au placebo associé aux BSC (N = 180) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) pour les histologies autres que l'histologie à prédominance épidermoïde dont la maladie n'a pas progressé après 4 cycles de traitement en première ligne avec un doublet contenant du pémétréxed en association avec du cisplatine. Parmi les 939 patients ayant reçu un traitement d'induction par pémétréxed plus cisplatine, 539 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par pémétréxed ou un placebo. Parmi les patients randomisés, 44,9 % présentaient une réponse complète ou partielle et 51,9 % avaient une maladie stable suite au traitement d'induction par pémétréxed plus cisplatine. Les patients randomisés pour le traitement d'entretien devaient avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement d'induction par pémétréxed plus cisplatine et le début du traitement d'entretien était de 2,96 mois pour les deux bras de traitement, bras pémétréxed et bras placebo. Les patients randomisés ont reçu le traitement

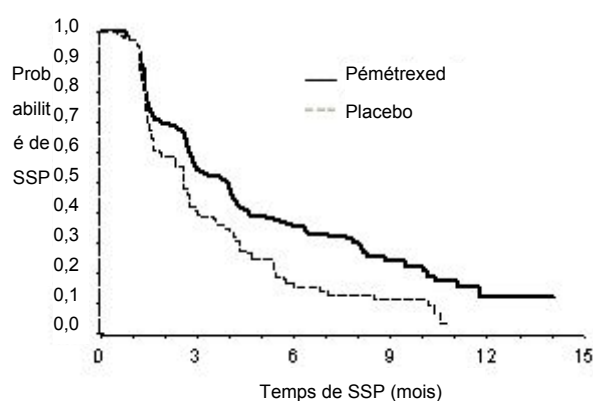
d'entretien jusqu'à la progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité d'emploi ont été évaluées à compter de la randomisation après que le patient avait complété le traitement en première ligne (induction). Les patients ont reçu une médiane de 4 cycles de traitement d'entretien dans le bras pémétréxed et de 4 cycles dans le bras placebo. Au total, 169 patients (47,1 %) ont reçu au moins 6 cycles de pémétréxed en traitement d'entretien, 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 SSP dans le bras pémétréxed par rapport au bras placebo (N = 472, population ayant fait l'objet d'un examen indépendant ; médiane de 3,9 mois et 2,6 mois, respectivement) (risque relatif = 0,64, IC à 95 % : 0,51-0,81, p = 0,0002). L'examen indépendant des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation de la SSP effectuée par l'investigateur. Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement d'induction de première ligne par pémétréxed plus cisplatine, était de 6,9 mois pour le bras pémétréxed et de 5,6 mois pour le bras placebo (risque relatif = 0,59, IC à 95 % = 0,47-0,74).

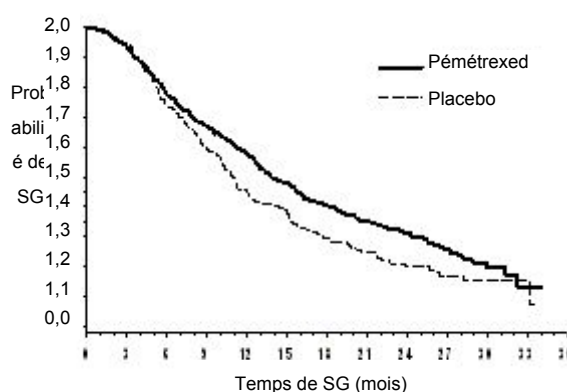
Suite à un traitement d'induction avec pémétréxed plus cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétréxed était statistiquement supérieur au placebo au regard de la SG (médiane de 13,9 mois *versus* 11,0 mois, risque relatif = 0,78, IC à 95 % = 0,64-0,96, p = 0,0195). Au moment de l'analyse finale de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

PARAMOUNT : Graphique de Kaplan Meier de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) en cas de poursuite de traitement d'entretien pémétréxed *versus* placebo chez les patients atteints de CBNPC avec une histologie autre qu'une histologie à prédominance épidermoïde (mesurée depuis la randomisation)

Survie sans progression



Survie globale



Les profils de sécurité du pémétréxed en traitement d'entretien dans les 2 études JMEN et PARAMOUNT étaient similaires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétréxed administré 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 sur 10 minutes. Le pémétréxed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m². Les 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. Le pémétréxed a un métabolisme hépatique limité. Le pémétréxed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines dans les premières 24 heures suivant l'administration. Les études *in vitro* indiquent que le pémétréxed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques). La clairance systémique totale du pémétréxed 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, à 19,3 %. L'exposition systémique totale du pémétréxed (ASC) et la concentration plasmatique maximale augmentent proportionnellement avec la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétréxed sont constantes sur plusieurs cycles de traitement.

Les propriétés pharmacocinétiques du pémétréxed ne sont pas influencées 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.

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 de certaines structures 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 de race 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.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène du pémétréxed.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Thiosulfate de sodium pentahydrate (E 539)
Propylène glycol (E 1520)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (E 524) (pour l'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.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non entamé

2 ans

Après première ouverture

Le produit doit être utilisé immédiatement. Toutes les portions inutilisées doivent être jetées.

Après dilution

Flacon de 100 mg

La stabilité de la solution pour perfusion préparée a été démontrée pendant 3 jours au réfrigérateur, entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.

Flacon de 500 mg et flacon de 1000 mg

La stabilité de la solution pour perfusion préparée a été démontrée pendant 7 jours à température ambiante, à l'abri de la lumière, et pendant 14 jours à température réfrigérée entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non entamé

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

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre de type I clair, non coloré, avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et capsule de scellage en aluminium avec opercule de type flip-off en plastique bleu clair.

Chaque flacon contient 4 ml, 20 ml ou 40 ml de solution à diluer pour perfusion.

Chaque boîte contient 1 flacon (avec ou sans manchon de protection).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la dilution de la solution de pémétrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de Pemetrexed Sandoz nécessaires. Chaque flacon contient un excès de solution à diluer de pémétrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. Le volume approprié de la solution à diluer de pémétrexed doit être alors dilué pour obtenir 100 ml dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (sans conservateur) ou dans une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) (sans conservateur) et administré en perfusion par voie intraveineuse sur 10 minutes.
4. Les solutions pour perfusion de pémétrexed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches de perfusion et les tubulures de perfusion intraveineuse en polyoléfine.
5. 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.

Précautions pour la préparation et l'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 pémétrexed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et soigneusement avec du savon et de l'eau. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec les muqueuses, rincer soigneusement avec de l'eau. Le pémétrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pémétrexed. Quelques cas d'extravasation de pémétrexed 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 MARCHE

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

100 mg/4 ml: BE568035
500 mg/20 ml: BE568044
1000 mg/40 ml: BE568053

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

Date de première autorisation : 11 août 2020
Date de renouvellement de l'autorisation : 15 janvier 2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 07/2025