RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pemetrexed EG 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de pémétrexed (sous forme de 30,21 mg d'hémipentahydrate de pémétrexed disodique).

Chaque flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg de pémétrexed (sous forme de 120,83 mg d'hémipentahydrate de pémétrexed disodique).
Chaque flacon de 20 ml de solution à diluer contient 500 mg de pémétrexed (sous forme de 604,13 mg d'hémipentahydrate de pémétrexed disodique).
Chaque flacon de 40 ml de solution à diluer contient 1000 mg de pémétrexed (sous forme de 1208,26 mg d'hémipentahydrate de pémétrexed disodique).

Excipient à effet notoire:
1 ml de solution à diluer contient environ 3,18 mg de sodium.
Chaque flacon de 4 ml contient environ 12,72 mg de sodium.
Chaque flacon de 20 ml contient environ 63,60 mg de sodium.
Chaque flacon de 40 ml contient environ 127,20 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide, incolore ou de couleur jaune pâle/jaune verdâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin
Pemetrexed EG, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable et naïfs de chimiothérapie.

Cancer du poumon non à petites cellules
Pemetrexed EG, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

Pemetrexed EG est indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien du cancer du poumon 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 EG est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne chez les patients atteints d'un cancer du poumon 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

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

Pémétrexed en association avec le cisplatine
La posologie recommandée de Pemetrexed EG est de 500 mg/m^2 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/m^2 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 au Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine pour des recommandations posologiques spécifiques).

Pemetrexed en monothérapie
Chez les patients traités pour un cancer du poumon non à petites cellules et ayant reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée de pémétrexed est de 500 mg/m^2 de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Schéma de 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 posologie de la corticothérapie 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 pémétrexed, les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines (voir rubrique 4.4). Les patients doivent prendre quotidiennement, par voie orale, de l'acide folique ou une association polyvitaminée contenant de l'acide folique (350 à 1 000 microgrammes). Au moins cinq doses d'acide folique doivent être prises dans les 7 jours qui précèdent la première dose de pémétrexed, et la prise d'acide folique doit se poursuivre pendant toute la durée du traitement et pendant 21 jours après la dernière dose de pémétrexed. Les patients doivent également recevoir une injection intramusculaire de vitamine B_{12} (1 000 microgrammes) dans la semaine précédant la première dose de pémétrexed, puis une fois tous les trois cycles. Les injections ultérieures de vitamine B_{12} peuvent avoir lieu le même jour que l'administration de pémétrexed.

Surveillance
Avant chaque administration de pémétrexed, les patients doivent être contrôlés par une numération-formule sanguine complète (NFS), incluant une numération leucocytaire différentielle et une numération plaquettaire. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie afin d'évaluer les fonctions hépatique et rénale. Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être ≥ 1 500 cellules/mm^3 et le nombre de plaquettes doit être ≥ 100 000 cellules/mm^3.
La clairance de la créatinine doit être ≥ 45 ml/min.
Le taux de bilirubine totale doit être ≤ 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 ≤ à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT ≤ 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 les paramètres hématologiques au nadir et la toxicité non hématologique maximale observée au cours du cycle de traitement 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 s'appliquent au pémétrexed utilisé en monothérapie ou en association avec le cisplatine.

Tableau 1 - Tableau de modification des doses de pémétrexed (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 pémétrexed et le cisplatine)
Au nadir: plaquettes < 50 000 /mm^3, quel que soit le taux de PNN	75% de la dose précédente (pour le pémétrexed et le cisplatine)
Au nadir: plaquettes < 50 000 /mm^3 avec saignements[a], quel que soit le taux de PNN au nadir	50% de la dose précédente (pour le pémétrexed 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 (CTC v2.0; NCI 1998)

En cas de toxicités non-hématologiques ≥ grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par pémétrexed 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 figurant au tableau 2.

Tableau 2 - Tableau de modification des doses de pémétrexed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non hématologiques[a, b]		
	Dose de pémétrexed (mg/m^2)	**Dose de cisplatine (mg/m^2)**
Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucosite	75% de la dose précédente	75% de la dose précédente
Toute diarrhée (quel que soit le grade) nécessitant une hospitalisation, ou diarrhée de grade 3 ou 4	75% de la dose précédente	75% de la dose précédente
Mucosite 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 pémétrexed 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 pémétrexed (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité		
Grade CTC [a]	**Dose de pémétrexed (mg/m^2)**	**Dose de cisplatine (mg/m^2)**
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 pémétrexed doit être arrêté si le patient présente une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose, et doit être arrêté immédiatement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4 est observée.

Populations particulières

Sujets âgés
Au cours des études cliniques, aucune donnée n'a mis en évidence de risque accru d'effets indésirables chez les patients de 65 ans et plus, en comparaison avec les patients de moins de 65 ans. Il n'est donc pas nécessaire de procéder à des réductions de doses autres que celles recommandées pour l'ensemble des patients.

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de pémétrexed dans la population pédiatrique dans le mésothéliome pleural malin et le cancer du poumon non à petites cellules.

Insuffisance rénale
(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, aucun ajustement posologique autre que celui préconisé pour l'ensemble des patients ne s'est avéré nécessaire 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).

Insuffisance hépatique
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, aucune étude spécifique n'a été menée chez des patients ayant une atteinte hépatique associée à un taux de bilirubine > à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et/ou un taux d'aminotransférases > à 3 fois la limite supérieure de la normale (en l'absence de métastases hépatiques) ou > à 5 fois la limite supérieure de la normale (en cas de métastases hépatiques).

Mode d'administration
Pemetrexed est à usage intraveineuse .Le pémétrexed 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 du pémétrexed et pour les instructions concernant la dilution du pémétrexed avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au pémétrexed 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 myélosuppression est généralement un effet toxique dose-limitant. Les patients doivent être surveillés pour myélosuppression pendant le traitement, et le pémétrexed ne doit pas être administré aux patients tant que leur nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) n'est pas revenu à une valeur ≥ 1 500 cellules/mm^3 et leur taux de plaquettes à une valeur ≥ 100 000 cellules/mm^3. 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 B_{12} 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 B_{12} en prophylaxie 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 2 jours avant, le jour même et les 2 jours suivant l'administration de pémétrexed (voir rubrique 4.5).
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée éligibles à un traitement par pémétrexed, les AINS à longue demi-vie doivent être interrompus pendant au moins 5 jours avant, le jour même, et au moins les 2 jours suivant l'administration du 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 de chimiothérapie. La plupart des patients chez lesquels ces évènements sont survenus présentaient des facteurs de risque sous-jacents pour le développement d'événements 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 pémétrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart de ces événements ont disparu après l'arrêt 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 (dont l'hypernatrémie, par exemple).

L'effet sur le pémétrexed d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, n'est pas entièrement défini. Une étude de phase 2 conduite avec le pémétrexed 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 pémétrexed, par rapport aux patients n'ayant pas de troisième secteur liquidien. Ainsi, une ponction évacuatrice d'une collection du troisième secteur liquidien avant l'administration de pémétrexed doit être envisagée, mais peut ne pas être nécessaire.

En raison de la toxicité gastro-intestinale du pémétrexed administré en association avec le cisplatine, une déshydratation sévère a été observée. Par conséquent, 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 un infarctus du myocarde et des effets cérébrovasculaires, ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pémétrexed, habituellement lorsque celui-ci était 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. L'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est donc pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le pémétrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes en âge de procréer de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 3 mois qui suivent son arrêt. L'utilisation de mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Il est recommandé aux hommes de solliciter des conseils en matière de conservation de sperme avant de débuter le traitement, en raison du risque de stérilité irréversible liée au traitement par pémétrexed.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par pémétrexed 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 ou après une chimiothérapie par pémétrexed. Une attention particulière doit être portée à ces patients et l'utilisation d'autres agents radiosensibilisants doit se faire avec précaution.

Des cas de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement

traités par radiothérapie des semaines ou des années auparavant.

Excipients
Ce médicament contient 110,03 mg de sodium par dose [500 mg/m^2 de surface corporelle (basé sur une moyenne de sc de 1,73m²)], ce qui équivaut à 5,51% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Le pémétrexed est principalement éliminé sous forme inchangée par voie rénale - 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 ralentir la clairance du pémétrexed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

L'administration concomitante de pémétrexed avec des inhibiteurs de l'OAT3 (transporteur d'anions organiques 3) (par exemple 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 > 1 600 mg/jour) et l'acide acétylsalicylique à dose élevée (≥ 1,3 g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pémétrexed et par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables du pémétrexed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de doses élevées d'AINS ou d'acide acétylsalicylique et de pémétrexed 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 pémétrexed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à dose élevée doit être évitée les 2 jours avant, le jour même et les 2 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 longue, tels que le piroxicam ou le rofecoxib, leur administration concomitante avec le pémétrexed chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée doit être interrompue pendant au moins 5 jours avant, le jour même, et au moins les 2 jours suivant l'administration de pémétrexed (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'AINS s'avère nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la toxicité, en particulier gastro-intestinale, et de la myélosuppression du pémétrexed.

Le pémétrexed subit 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 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. 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 (rapport normalisé international).

Utilisation concomitante contre-indiquée: vaccin contre la fièvre jaune: risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante non recommandée: 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 accru chez les sujets qui présentent déjà une immunosuppression résultant de leur maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsque celui-ci 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 pémétrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par pémétrexed et dans les 6 mois qui suivent son arrêt.
Il doit être conseillé aux hommes en âge de procréer d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt.

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du pémétrexed chez la femme enceinte. Toutefois, comme d'autres anti-métabolites, le pémétrexed est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En effet, les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Pémétrexed ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf cas de nécessité absolue, après avoir évalué les besoins de la mère et le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Allaitement
On ne sait pas si le pémétrexed est excrété dans le lait maternel; dès lors, la survenue d'effets indésirables sur l'enfant allaité ne peut être exclue. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par pémétrexed (voir rubrique 4.3).

Fertilité
Il est recommandé aux hommes de solliciter des conseils en matière de conservation de sperme avant de débuter le traitement, en raison du risque de stérilité irréversible liée au traitement par pémétrexed.

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

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, il a été rapporté que le pémétrexed pouvait provoquer une fatigue. Si cet effet se produit, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le pémétrexed, utilisé en monothérapie ou en association, sont une myélosuppression à type d'anémie, de neutropénie, de leucopénie ou de thrombopénie; ainsi que des toxicités gastro-intestinales à type d'anorexie, de nausées, de vomissements, de diarrhées, de constipation, de pharyngite, de mucosite et de stomatite. D'autres effets indésirables incluent: toxicités rénales, élévation des aminotransférases, alopécie, fatigue, déshydratation, éruption cutanée, infection/sepsis et neuropathie. Des effets rarement observés incluent un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique.

Liste tabulée des effets indésirables
Le tableau 4 présente les événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, associés au pémétrexed 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 (ALIMTA versus docétaxel), JMDB (ALIMTA et cisplatine versus GEMZAR et cisplatine), JMCH (ALIMTA plus cisplatine versus cisplatine), JMEN et PARAMOUNT (pémétrexed 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 gastrointestinales	Stomatite Anorexie Vomissement Diarrhée Nausées	Dyspepsie Constipation Douleur abdominale	Hémorragie rectale Hémorragie gastrointestinale Perforation intestinale Œsophagite Colite[e]			
Affections hépatobiliaires		Elévation de l'alanine aminotransférase Elévation de l'aspartate aminotransférase		Hépatite		
Affections de la peau et du tissus 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	Dimunition de la clairance de la créatinine	Insuffisance rénale Diminution du				Diabète insipide Néphrogén

	Augmentation de la créatininémie[e]	débit de filtration glomérulaire				ique Nécrose tubulaire rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Pyrexie Douleur Œdème Douleur thoracique Inflammation des muqueuses				
Investigations		Elévation de la gammaglutamyltransférase				
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 :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les symptômes rapportés en cas de surdosage incluent la neutropénie, l'anémie, la thrombopénie, la mucosite, la polyneuropathie sensitive et l'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 mucosite peuvent être observées. En cas de suspicion de surdosage, la numération-formule sanguine des patients doit être surveillée et un traitement symptomatique sera instauré en cas de besoin. La prise en charge d'un surdosage de pémétrexed doit envisager l'utilisation de folinate de calcium/d'acide folinique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Analogues de l'acide folique,
code ATC: L01BA04

Le pémétrexed est un agent anticancéreux antifolate multi-cible, qui agit en perturbant 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 par les protéines membranaires transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pémétrexed 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 polyglutamatés ont une demi-vie intracellulaire augmentée, ce qui prolonge l'action du produit 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 pémétrexed dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications autorisées (voir rubrique 4.2).

Efficacité clinique

Mésothéliome

EMPHACIS, une étude clinique de phase 3, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, comparant le pémétrexed plus cisplatine avec le cisplatine chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin naïfs de chimiothérapie a montré que les patients traités par pémétrexed et cisplatine obtenaient un bénéfice cliniquement significatif en terme de survie globale médiane - de 2,8 mois - par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

Au cours de cette étude, une supplémentation en acide folique à faible dose et en vitamine B_{12} 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 de 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 (patients totalement supplémentés). Les résultats d'efficacité de ces analyses sont résumés dans le tableau suivant:

Tableau 5 : Résultats d'efficacité du pémétrexed+cisplatine vs cisplatine dans le mésothéliome pleural malin

	Patients randomisés et traités		**Patients totalement supplémentés**	
Paramètre d'efficacité	**pémétrexed/ cisplatine (N=226)**	**Cisplatine (N=222)**	**pémétrexed/ 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)
Valeur de p, test du log-rank[a]	0,020		0,051	
Temps médian jusqu'à progression (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)

Valeur de p, test du log-rank[a]	0,001		0,008	
Temps jusqu'à échec du traitement (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)
Valeur de p, test du log-rank[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 (p[a])	< 0,001		< 0,001	

Abréviation: IC=intervalle de confiance

[a] valeur de p s'applique à la comparaison entre les bras.

[b] Dans le bras pémétrexed/cisplatine: patients randomisés et traités (N=225) et patients supplémentés totalement (N=167)

Une amélioration statistiquement significative des symptômes cliniquement pertinents (douleur et dyspnée) associés au mésothéliome pleural malin dans le bras pémétrexed/cisplatine (212 patients), par rapport 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 pémétrexed/cisplatine et par la détérioration de celle-ci au cours du temps dans le bras témoin.

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

CPNPC, traitement de seconde ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant pémétrexed au docétaxel chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure a mis en évidence des durées de survie globale médiane de 8,3 mois pour les patients traités par pémétrexed (population en intention de traiter ([ITT], n=283) et de 7,9 mois pour les patients traités par docétaxel (population ITT, n=288). a chimiothérapie antérieure n'incluait pas le pémétrexed. Une analyse de l'impact de l'histologie du CPNPC sur l'effet du traitement sur la survie globale a révélé un résultat en faveur du pémétrexed, comparé au docétaxel, dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde (n=399, 9,3 vs 8,0 mois, HR ajusté=0,78; IC à 95%=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 vs 7,4 mois, HR ajusté=1,56; IC à 95%=1,08-2,26, p=0,018). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en termes de profil de sécurité du pémétrexed entre les sous-groupes histologiques.

Des données cliniques limitées d'une étude séparée de phase 3, contrôlée et randomisée, suggèrent que les données d'efficacité (survie globale, survie sans progression) obtenues pour le pémétrexed sont similaires chez 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 pémétrexed vs docétaxel dans le CPNPC - Population en intention de traiter (ITT)

	Pémétrexed	**Docétaxel**
Durée de la survie (mois) • Médiane (m) • IC à 95% pour la médiane	(n=283) 8,3 (7,0 - 9,4)	(n=288) 7,9 (6,3 - 9,2)
• HR • IC à 95% pour le HR • Valeur de p, test de non-infériorité (HR)	0,99 (0,82 - 1,20) 0,226	
Survie sans progression (mois) • Médiane	(n=283) 2,9	(n=288) 2,9

• HR (IC à 95%)	0,97 (0,82 - 1,16)	
Temps jusqu'à échec du traitement (mois) • Médiane • HR (IC à 95%)	(n=283) 2,3 0,84 (0,71 – 0,997)	(n=288) 2,1
Réponse (n: qualifié pour la réponse) • Taux de réponse (%) (IC à 95%) • Maladie stable (%)	(n=264) 9,1 (5,9 - 13,2) 45,8	(n=274) 8,8 (5,7 - 12,8) 46,4

Abréviations: IC=intervalle de confiance; HR=hazard ratio (rapport de risque); ITT: en intention de traiter; n=taille de la population totale.

CPNPC, traitement de première ligne:
Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant le pémétrexed + cisplatine vs gemcitabine + cisplatine chez les patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) a montré que l'association pémétrexed + cisplatine (population en intention de traiter (ITT) n=862) avait satisfait au critère d'évaluation principal et montrait une efficacité clinique similaire à celle de l'association gemcitabine + cisplatine (population en ITT n=863) en survie globale (HR 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 primaire était basée sur la population en ITT. Les analyses de sensibilité des principaux critères d'efficacité ont également été évaluées sur la population répondant aux conditions du protocole (population CP). Les analyses d'efficacité utilisant la population CP sont en accord avec celles utilisant la population en ITT et étayent la non-infériorité de pémétrexed-cisplatine vs 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 pémétrexed + cisplatine vs 5,1 mois pour gemcitabine + cisplatine (HR 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 pémétrexed + cisplatine vs 28,2% (IC à 95%=25,0 - 31,4) pour gemcitabine + cisplatine. Les données sur la SSP ont été 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 CPNPC sur la survie globale a démontré des différences cliniquement pertinentes en termes de survie en fonction de l'histologie, voir tableau ci-dessous.

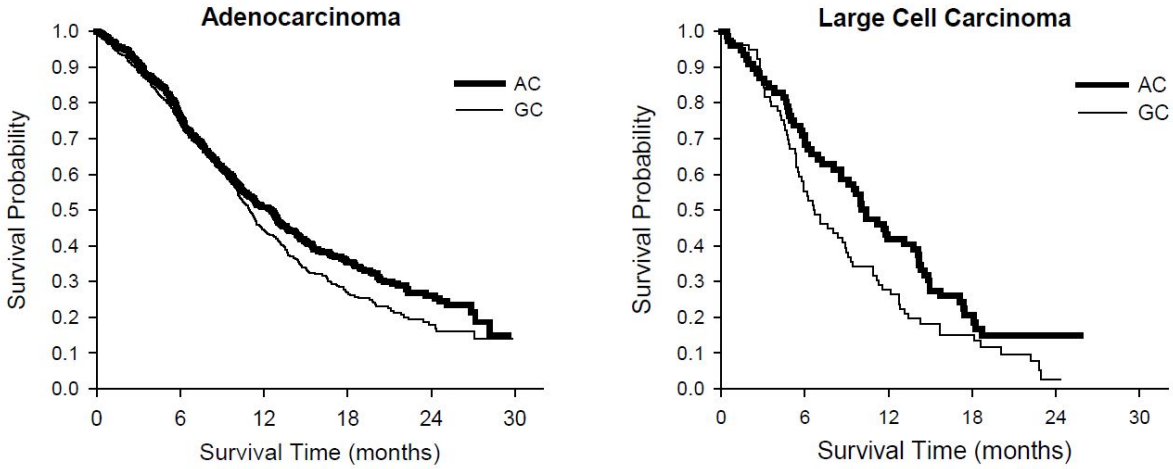
Tableau 7 : Résultats d'efficacité de pémétrexed+cisplatine vs gemcitabine + cisplatine pour le traitement en première ligne du cancer du poumon non à petite cellules – Population en ITT et sous-groupes histologiques.

Population en ITT et sous-groupes histologiques	**Médiane de survie globale en mois (IC à 95%)**				**Rapport de risque (HR) ajusté (IC à 95%)**	**Supériorité Valeur de p**
	Pémétrexed + 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
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 (0,4 8- 0,96)	0,027
Autres (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	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: en intention de traiter; n=taille de la population totale.
[a] Statistiquement significatif pour la non-infériorité, avec un intervalle de confiance entier pour le HR

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



P+C=pemetrexed + cisplatine
G+C=gemcitabine + cisplatine

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en termes de profil de sécurité du pémétrexed + cisplatine entre les sous-groupes histologiques.

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

CPNPC, traitement de maintenance:

JMEN
Une étude clinique de phase 3 (JMEN) multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du traitement de maintenance par pémétrexed + meilleurs soins de soutien (MSS) (n=441) par rapport au placebo + meilleurs soins de support (MSS) (n=222) chez des patients atteints d'un cancer du poumon 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 par 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 du pémétrexed 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 de maintenance jusqu'à progression de la maladie. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées dès randomisation après avoir complété le traitement de première ligne (induction). Le nombre médian de cycles reçus par les patients était de 5 cycles dans le bras pémétrexed et de 3,5 cycles 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 par pémétrexed.

L'étude a satisfait à son critère d'évaluation principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (n=581, population fait l'objet d'une revue indépendante; médiane de 4,0 mois et 2,0 mois, respectivement) (FR=0,60, IC à 95%=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, HR=0,79 (IC à 95%=0,65 - 0,95, p=0,01192).

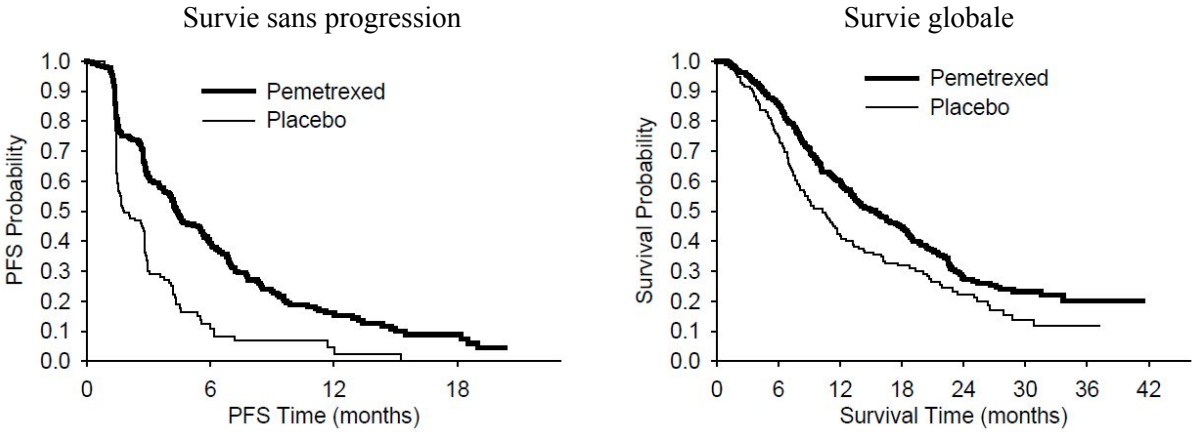
Comme dans les autres études cliniques menées avec le pémétrexed, une différence en termes

d'efficacité en fonction de l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN. Pour les patients atteints de CPNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n=430, population ayant fait l'objet d'une revue indépendante), la SSP médiane était de 4,4 mois pour le bras pémétrexed et de 1,8 mois pour le bras placebo, HR=0,47 (IC à 95%=0,37 – 0,60, p=0,00001). La survie globale médiane pour les patients atteints de CPNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n=481) était de 15,5 mois pour le bras pémétrexed et 10,3 mois pour le bras placebo (risque relatif=0,70 (IC à 95%=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 pémétrexed et de 13,6 mois pour le bras placebo, HR=0,71 (IC à 95%=0,56-0,88, p=0,002).

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

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en termes de profil de sécurité du pémétrexed entre les 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 et contrôlée par placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du pémétrexed poursuivi en traitement de maintenance plus meilleurs soins de soutien (n=359), par rapport au placebo plus meilleurs soins de soutien (n=180) chez des patients atteints d'un CPNPC 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 par le doublet pémétrexed + cisplatine. Parmi les 939 patients traités par pémétrexed plus cisplatine en induction, 539 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement de maintenance par pémétrexed ou par placebo. Parmi les patients randomisés, 44,9% ont obtenu une réponse complète ou partielle et 51,9% ont présenté une maladie stable à la suite du traitement d'induction par pémétrexed plus cisplatine. Les patients randomisés pour recevoir le traitement de maintenance devaient avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1. La durée médiane entre le début du traitement par pémétrexed + 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 depuis le moment de randomisation, après avoir complété le traitement de première ligne (induction). Le nombre médian de cycles reçus par les patients était de 4 cycles dans le bras pémétrexed et de 4 cycles dans le bras placebo. Au total, 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.

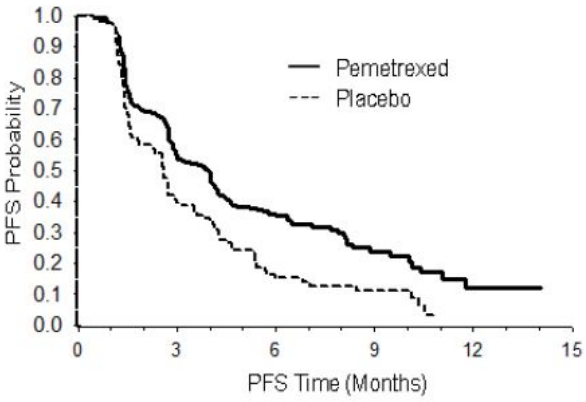
L'étude a satisfait à son critère d'évaluation principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras pémétrexed par rapport au bras placebo (n=472, population fait

l'objet d'une revue indépendante; médiane de 3,9 mois et 2,6 mois, respectivement) (FR=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. Chez les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement par pémétrexed + cisplatine en induction, était de 6,9 mois pour le bras pémétrexed et de 5,6 mois pour le bras placebo (HR=0,59, IC à 95%: 0,47 - 0,74).

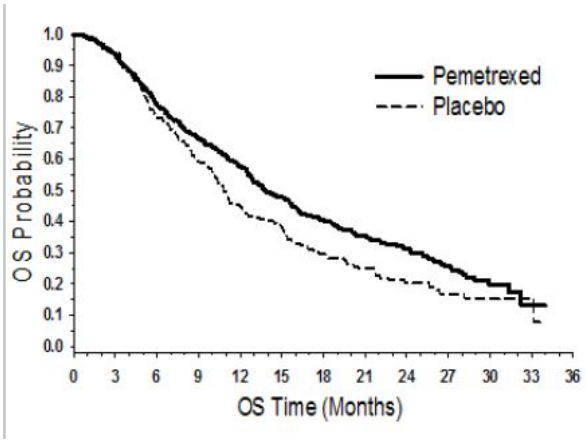
A la suite d'un traitement d'induction par pémétrexed + cisplatine (4 cycles), le traitement par pémétrexed était statistiquement supérieur au placebo pour la survie globale (SG) (médiane de 13,9 mois vs 11,0 mois, HR=0,78, IC à 95%=0,64-0,96, p=0,0195). Lors de l'analyse finale de la survie, 28,7% des patients étaient en vie ou perdus de vue dans le bras pémétrexed, contre 21,7% dans le bras placebo. L'effet relatif du traitement par pémétrexed était constant au sein des sous-groupes (incluant 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 la SG et la 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 par pémétrexed + cisplatine, la SG médiane des patients était de 16,9 mois pour le bras pémétrexed et de 14,0 mois pour le bras placebo (HR=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 pémétrexed et de 71,7% pour le placebo.

PARAMOUNT: Graphique de Kaplan Meier sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) pour ALIMTA 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):

Survie sans progression



Survie Globale



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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed administré en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides et ayant reçu des doses comprises entre 0,2 et 838 mg/m^2, en perfusion de 10 minutes. Le pémétrexed possède un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m². Des études *in vitro* indiquent que le pémétrexed est lié à environ 81% aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas significativement modifiée par une insuffisance rénale, quel que soit son degré. Le pémétrexed subit un métabolisme hépatique limité. Le pémétrexed 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. Des études *in vitro* indiquent que le pémétrexed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques 3). La clairance systémique totale du pémétrexed est de 91,8 ml/min et sa demi-vie d'élimination plasmatique 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%). L'exposition systémique totale (aire sous la courbe - ASC) et la

concentration plasmatique maximale augmentent proportionnellement à la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pémétrexed sont constantes d'un cycle de traitement à l'autre.

Les paramètres pharmacocinétiques du pémétrexed ne sont pas influencés par l'administration concomitante de cisplatine. La supplémentation en acide folique par voie orale et en vitamine B_{12} par voie intramusculaire n'affecte pas la pharmacocinétique du pémétrexed.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de pémétrexed 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 pémétrexed 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'épithelium séminifère) ont été observés. Ces observations suggèrent que le pémétrexed peut altérer la fertilité masculine. La fertilité féminine n'a pas été étudiée.

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

Aucune étude n'a été effectuée sur le potentiel carcinogène du pémétrexed.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Acétylcystéine
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
48 mois (100 mg/flacon et 500 mg/flacon)
24 mois (1 000 mg/flacon)
Après ouverture, utiliser immédiatement.

Solutions pour perfusion
Lorsqu'elles sont préparées selon les instructions, les solutions diluées de pémétrexed pour perfusion ne contiennent pas de conservateur antibactérien. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation des solutions pour perfusion de pémétrexed a été démontrée pendant 72 heures à température réfrigérée (2°C à 8°C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent en principe pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert
A conserver au réfrigérateur, entre 2°C et 8°C.
Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le concentré est conditionné dans des flacons en verre transparent de type I avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyl/butyl revêtu de fluoropolymère de type I et des bouchons à déclic en aluminium. [Chaque flacon est emballé dans un récipient PC transparent avec une inviolabilité refermable capuchon de type flip-off en PP.]

Chaque flacon contient 25 mg/ml de pémétrexed.

Boîte contenant 1 flacon de 4 ml.
Boîte contenant 1 flacon de 20 ml.
Boîte contenant 1 flacon de 40 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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 EG nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pémétrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.

3. Le volume approprié de la solution reconstituée de pémétrexed doit être dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparations injectables, sans conservateur et administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes.

4. Les solutions pour perfusion de pémétrexed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et 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.

6. Les solutions de pémétrexed sont réservées à un 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, la prudence est de rigueur 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 abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pémétrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Le pémétrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation du pémétrexed. Quelques cas d'extravasation de pémétrexed rapportés 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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

4 ml: BE485022
20 ml: BE485031
40 ml: BE544346

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

Date de première autorisation: 04/01/2016.
Date de dernier renouvellement: 04/11/2020.

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2025.
Date de mise à jour du texte: 03/2025.