

MENTIONS OBLIGATOIRES

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de pemetrexed (sous forme de pemetrexed diacide).
Chaque flacon contient 500 mg de pemetrexed (sous forme de pemetrexed diacide).
Après reconstitution (voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation »),
chaque flacon contient 25 mg/ml de pemetrexed.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

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

INFORMATIONS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin

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

Cancer bronchique non à petites cellules

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

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

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

Posologie et mode d'administration

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

Posologie

PEMETREXED FRESENIUS KABI en association avec le cisplatine

La posologie recommandée de PEMETREXED FRESENIUS KABI est de 500 mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. La posologie recommandée de cisplatine est de 75 mg/m² de surface corporelle en perfusion de 2 heures,

débutée environ 30 minutes après la fin de la perfusion de pemetrexed, 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 FRESENIUS KABI en monothérapie

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

Prémédication

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pemetrexed. La posologie de corticoïdes doit être équivalente à 4 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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

Surveillance

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

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

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

Ajustements de la dose

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

Tableau 1 – Tableau de modification des doses de pemetrexed (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 pemetrexed et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ quel que soit le taux de PNN	75 % de la dose précédente (pour le pemetrexed et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm ³ avec saignement ^a , quel que soit le taux de PNN	50 % de la dose précédente (pour le pemetrexed et le cisplatine)

^a Ces critères répondent à la définition des saignements ≥ Grade 2 selon les Critères Communs de

Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998)

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

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

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

^b A l'exclusion d'une neurotoxicité

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

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

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

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

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

Insuffisants rénaux

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

Insuffisants hépatiques

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

Mode d'administration

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de PEMETREXED FRESENIUS KABI, voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ». PEMETREXED FRESENIUS KABI doit être administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de PEMETREXED FRESENIUS KABI avant administration, voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ».

Allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

Association concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Une moindre toxicité et une réduction des toxicités hématologiques et non-hématologiques de grade 3/4 telles que neutropénie, neutropénie fébrile et infections avec neutropénies de grade 3/4 ont été rapportées lorsqu'une prémédication par acide folique et vitamine B₁₂ était administrée. Tous les patients traités par le pemetrexed 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 « Posologie et mode d'administration »).

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 « Posologie et mode d'administration »).

Un nombre insuffisant de patients présentant une clairance de la créatinine < 45 ml/min a été étudié. Par conséquent, l'utilisation du pemetrexed chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min n'est pas recommandée (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

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

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

Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés avec le pemetrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques. La plupart des patients chez lesquels ces événements sont survenus présentaient des facteurs de risque rénaux, incluant une déshydratation, une hypertension ou un diabète préexistants. Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont également été rapportés après commercialisation en cas d'utilisation du 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 d'un troisième secteur liquidien, tel qu'un épanchement pleural ou une ascite, sur le pemetrexed n'est pas entièrement défini.

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

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

Des effets cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, et des effets cérébrovasculaires ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pemetrexed, 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 « Effets indésirables »).

L'immunodépression est fréquente chez les patients cancéreux. En conséquence, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée (voir rubriques « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Le pemetrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées. Une conservation de sperme peut être conseillée aux hommes avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité irréversible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pemetrexed (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

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

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

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

Le pemetrexed est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire et dans une moindre mesure par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de

médicaments néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer la clairance du pemetrexed. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. Si nécessaire, la clairance de la créatinine sera étroitement surveillée.

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

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min), de fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, tel que l'ibuprofène $> 1\ 600$ mg/jour) et l'acide acétylsalicylique à fortes doses ($\geq 1,3$ g par jour) peuvent diminuer l'élimination du pemetrexed et par conséquent, augmenter la survenue d'effets indésirables dus au pemetrexed. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration concomitante de fortes doses d'AINS ou d'acide acétylsalicylique et de pemetrexed 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 pemetrexed et d'AINS (par exemple l'ibuprofène) ou d'acide acétylsalicylique à fortes doses doit être évitée les deux jours avant, le jour même et les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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 pemetrexed chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée doit être interrompue pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Si l'administration concomitante d'AINS est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la toxicité, en particulier gastrointestinale et de la myelosuppression du pemetrexed.

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

Interactions communes à tous les cytotoxiques

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

Association concomitante contre-indiquée

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique « Contre-indications »).

Association concomitante déconseillée

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

Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par pemetrexed.

Le pemetrexed peut entraîner des anomalies du matériel génétique. Il doit être conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant leur traitement et dans les 6 mois qui suivent son arrêt. Des mesures contraceptives ou l'abstinence sont recommandées.

Grossesse

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

Allaitement

L'excrétion du pemetrexed dans le lait maternel est inconnue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nouveau-né allaité, l'allaitement doit être interrompu lors d'un traitement par le pemetrexed (voir rubrique « Contre-indications »).

Fertilité

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

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

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

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 168 patients atteints de mésothéliome inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pemetrexed et des 163 patients atteints de mésothéliome inclus dans le bras recevant du cisplatine en monothérapie. Dans les deux bras de l'étude, ces patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et ont été supplémentés en acide folique et en vitamine B₁₂.

Estimation de la fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent

($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable*	Pemetrexed/cisplatine		Cisplatine	
			(N=168)		(N=163)	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ Granulocytopénie	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leucopénie	53,0	14,9	16,6	0,6
		Anémie	26,2	4,2	10,4	0,0
		Thrombopénie	23,2	5,4	8,6	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Déshydratation	6,5	4,2	0,6	0,6
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie sensitive	10,1	0,0	9,8	0,6
	Fréquent	Trouble du goût	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Diarrhée	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vomissements	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatite/ Pharyngite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausées	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Constipation	11,9	0,6	7,4	0,6
	Fréquent	Dyspepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopécie	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Elévation de la créatinine	10,7	0,6	9,8	1,2
		Diminution de la clairance de la créatinine**	16,1	0,6	17,8	1,8
Troubles généraux et anomalies au site	Très fréquent	Fatigue	47,6	10,1	42,3	9,2

d'administration						
------------------	--	--	--	--	--	--

* Se référer à la version 2 des critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité excepté pour le terme « Diminution de la clairance de la créatinine »

**dérivé du terme « Affection rénale/génito-urinaire-autre ».

***Selon les critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998), trouble du goût et alopecie doivent être rapportés en Grade 1 ou 2 seulement.

Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pemetrexed et de cisplatine par le rapporteur.

Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$ des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed et du cisplatine ont inclus : insuffisance rénale, infection, fièvre, neutropénie fébrile, augmentation des ALAT, ASAT et GGT, urticaire et douleur thoracique.

Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez $< 1\%$ des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed et du cisplatine ont inclus arythmie et neuropathie motrice.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés chez plus de 5 % des 265 patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed avec une supplémentation en acide folique et en vitamine B₁₂ et des 276 patients inclus dans le bras recevant du docétaxel. Tous les patients étaient atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable*	Pemetrexed N=265		Docétaxel N=276	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ Granulocytopénie	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leucopénie	12,1	4,2	34,1	27,2
		Anémie	19,2	4,2	22,1	4,3
	Fréquent	Thrombopénie	8,3	1,9	1,1	0,4
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Diarrhée	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vomissement	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatite/Pharyngite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausée	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexie	21,9	1,9	23,9	2,5
	Fréquent	Constipation	5,7	0,0	4,0	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des SGPT (ALAT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Elévation des SGOT (ASAT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée/ Desquamation	14,0	0,0	6,2	0,0
	Fréquent	Prurit	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecie	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Troubles généraux et	Très fréquent	Fatigue	34,0	5,3	35,9	5,4

anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre	8,3	0,0	7,6	0,0
------------------------------------	----------	--------	-----	-----	-----	-----

* Se référer à la version 2 des critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute pour chaque grade de toxicité.

** Selon les critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998), alopecie doit être rapportée en Grade 1 ou 2 seulement.

Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets indésirables considérés comme étant liés de façon possible avec l'administration de pemetrexed par le rapporteur.

Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$ des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed ont inclus : infection sans neutropénie, neutropénie fébrile, réaction allergique/hypersensibilité, augmentation de la créatinine, neuropathie motrice, neuropathie sensitive, érythème polymorphe et douleur abdominale.

Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives rapportées chez $< 1\%$ des patients inclus dans le bras recevant du pemetrexed ont inclus des arythmies supraventriculaires.

Les toxicités biologiques de grade 3 et 4 cliniquement significatives ont été similaires entre les résultats poolés de trois études de phase 2 du pemetrexed en monothérapie (n = 164) et les résultats de l'étude de phase 3 du pemetrexed en monothérapie décrite ci-dessus, à l'exception des neutropénies (respectivement 12,8% *versus* 5,3 %) et de l'élévation de l'alanine aminotransférase (respectivement 15,2% *versus* 1,9 %). Ces différences sont probablement dues aux différences dans les populations de patients, dans la mesure où les études de phase 2 ont inclus à la fois des patientes atteintes de cancer du sein n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et des patientes atteintes de cancer du sein lourdement prétraitées avec des métastases hépatiques préexistantes et/ou un bilan de la fonction hépatique anormal avant traitement.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables considérés comme possiblement reliés au traitement à l'étude, observés chez plus de 5 % des 839 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pemetrexed et 830 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules inclus dans le bras recevant du cisplatine et de la gemcitabine. Tous les patients recevaient la thérapie étudiée comme traitement initial du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et dans les deux groupes de traitement, les patients ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B₁₂.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable**	Pemetrexed/cisplatine N=839		Gemcitabine/ cisplatine N=830	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutropénie/ Granulocytopenie	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leucopénie	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Thrombopénie	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie sensitive	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Trouble du goût	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Affections	Très	Nausées	56,1	7,2*	53,4	3,9*

gastrointestinales	fréquent	Vomissements	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexie	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Constipation	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatite/Pharyngite	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrhée sans colostomie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Fréquent	Dyspepsie/pyrosis	5,2	0,1	5,9	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	Fréquent	Eruption cutanée/Desquamation	6,6	0,1	8,0	0,5
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Elévation de la créatinine	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	42,7	6,7	44,9	4,9

* Valeurs de $p < 0,05$ comparant pemetrexed/cisplatine à gemcitabine/cisplatine, en utilisant le Test exact de Fisher.

**Se référer aux critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998) pour chaque Grade de Toxicité.

***Selon les critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (v2.0 ; NCI 1998), trouble du goût et alopécie doivent être rapportés en Grade 1 ou 2 seulement.

Dans ce tableau, une limite de fréquence de 5 % a été utilisée pour l'inclusion de tous les effets indésirables considérés comme étant possiblement liés à l'administration de pemetrexed et cisplatine par le rapporteur.

Les toxicités cliniquement significatives rapportées chez $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$ des patients inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pemetrexed ont inclus : augmentation des ASAT, augmentation des ALAT, infection, neutropénie fébrile, insuffisance rénale, pyrexie, déshydratation, conjonctivite, et diminution de la clairance de la créatinine. Les toxicités cliniquement significatives rapportées chez $< 1\%$ des patients inclus dans le bras recevant du cisplatine et du pemetrexed ont inclus : augmentation des GGT, douleur thoracique, arythmie et neuropathie motrice.

Les toxicités cliniquement significatives selon le sexe étaient similaires dans l'ensemble de la population des patients recevant pemetrexed plus cisplatine.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des effets indésirables considérés comme possiblement reliés au traitement étudié, observés chez plus de 5 % des 800 patients randomisés pour recevoir le pemetrexed seul et 402 patients randomisés pour recevoir le placebo dans l'essai avec le pemetrexed uniquement donné en maintenance (essai JMEN : N=663) et dans l'essai avec le pemetrexed poursuivi en maintenance (essai PARAMOUNT : N=539). Tous les patients ont été diagnostiqués avec un CBNPC de stade IIIb ou IV et avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de sel de platine. Les patients ont été totalement supplémentés en acide folique et en vitamine B₁₂ dans les deux bras de traitement.

Classe de système d'organe	Fréquence *	Effet indésirable**	Pemetrexed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)	Toxicité de tous grades (%)	Toxicité de grade 3 - 4 (%)

Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie	18,0	4,5	5,2	0,5
	Fréquent	Leucopénie	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutropénie	8,4	4,4	0,2	0,0
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie sensitive	7,4	0,6	5,0	0,2
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Nausées	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anorexie	12,8	1,1	3,2	0,0
	Fréquent	Vomissements	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucite/Stomatite	6,8	0,8	1,7	0,0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des SGPT (ALAT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Elévation des SGOT (ASAT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée/ Desquamation	8,1	0,1	3,7	0,0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	24,1	5,3	10,9	0,7
	Fréquent	Douleurs	7,6	0,9	4,5	0,0
		Œdèmes	5,6	0,0	1,5	0,0
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Troubles rénaux****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abréviations : ALAT = alanine-aminotransférase ; ASAT = aspartate-aminotransférase ; CTCAE = Critères Communs de Terminologie des Evènements Indésirables ; NCI = National Cancer Institute ; SGOT = Sérum Glutamooxaloacétate aminotransférase ; SGPT = Sérum Glutamopyruvate aminotransférase.

* Définition des fréquences : Très fréquent $\geq 10\%$; Fréquent $> 5\%$ et $< 10\%$. Dans ce tableau, une limite de 5% a été utilisée pour inclure tous les effets indésirables considérés comme étant possiblement reliés à l'administration du pemetrexed par le rapporteur.

** Se référer aux critères Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (Version 3.0; NCI 2003) pour chaque grade de toxicité. Les pourcentages des effets rapportés sont présentés selon la version 3.0 des critères CTC.

*** Le tableau des effets indésirables combine les résultats des essais avec pemetrexed en traitement de maintenance (essai JMEN : N=663) et avec pemetrexed poursuivi en traitement de maintenance (essai PARAMOUNT : N=539).

****Le terme regroupe et inclut : augmentation de la créatinine sérique/sanguine, diminution du débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale et affection rénale/ génito-urinaire-autre.

Les toxicités de tous grades selon les critères CTC cliniquement significatives qui ont été rapportées chez $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$ des patients qui ont été randomisés dans le bras pemetrexed incluent : neutropénie fébrile, infection, baisse du taux de plaquettes, diarrhée, constipation, alopecie, prurit/démangeaison, fièvre (en l'absence de neutropénie), affection de la surface oculaire (incluant conjonctivite), hypersécrétion lacrymale, sensations vertigineuses et neuropathie motrice.

Les toxicités selon les critères CTC cliniquement significatives qui ont été rapportées chez $< 1\%$ des patients qui ont été randomisés dans le bras pemetrexed incluent : réaction allergique/hypersensibilité, érythème polymorphe, arythmie supraventriculaire et embolie pulmonaire.

La tolérance a été évaluée chez les patients randomisés recevant du pemetrexed (N=800). L'incidence des effets indésirables a été évaluée chez les patients traités en maintenance ayant reçu ≤ 6 cycles de pemetrexed (N=519), et comparée à celle des patients ayant reçu > 6 cycles de pemetrexed (N=281).

Une augmentation du nombre d'effets indésirables (tous grades) a été observée lors d'une plus longue exposition. Une augmentation significative de l'incidence des neutropénies de grade 3/4 possiblement dues au traitement à l'étude a été observée lors d'une exposition prolongée au pemetrexed (≤ 6 cycles : 3,3%, > 6 cycles : 6,4%: $p=0,046$). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant les autres effets indésirables, pour chacun des autres grades 3/4/5, lors d'une exposition prolongée.

Des effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves y compris infarctus du myocarde, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire ont été peu fréquemment rapportés pendant les études cliniques avec le pemetrexed, habituellement lorsque celui-ci est administré en association avec un autre agent cytotoxique. La plupart des patients chez lesquels ces évènements ont été observés avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

De rares cas d'hépatites, potentiellement graves, ont été rapportés au cours des études cliniques avec le pemetrexed.

La survenue d'une pancytopenie a été peu fréquemment rapportée au cours des études cliniques avec le pemetrexed.

Dans des essais cliniques, des cas de colite (incluant saignement intestinal et rectal, parfois fatal, perforation intestinale, nécrose intestinale et colite neutropénique) ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par pemetrexed.

Dans des essais cliniques, des cas de pneumopathie interstitielle avec insuffisance respiratoire, parfois fatale, ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par pemetrexed.

Des cas peu fréquents d'œdème ont été rapportés chez des patients traités par pemetrexed.

Des œsophagites/œsophagites radiques ont été peu fréquemment rapportées au cours des essais cliniques avec le pemetrexed.

Un sepsis, parfois fatal, a été fréquemment rapporté au cours des essais cliniques avec le pemetrexed.

Pendant la surveillance après commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par le pemetrexed :

Une hyperpigmentation a été fréquemment rapportée.

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés avec le pemetrexed en monothérapie ou en association avec d'autres agents cytotoxiques (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont été rapportés après commercialisation avec une fréquence indéterminée.

Des cas peu fréquents de pneumopathie radique ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par pemetrexed (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des cas de diabète insipide néphrogénique et de nécrose tubulaire rénale ont été rapportés après commercialisation avec une fréquence indéterminée.

Des cas rares de réactivation de zone antérieurement irradiée ont été rapportés chez des patients préalablement traités par radiothérapie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Des cas peu fréquents d'ischémie périphérique conduisant parfois à une nécrose des extrémités ont été rapportés.

Des cas rares d'atteintes bulleuses ont été rapportés tels un syndrome de Stevens-Johnson et un syndrome de Lyell, dont certains cas étaient fatals.

Rarement, une anémie hémolytique d'origine immunologique a été rapportée chez des patients traités par pemetrexed.

De rares cas de choc anaphylactique ont été rapportés.

Un œdème érythémateux, principalement des membres inférieurs, a été rapporté avec une fréquence indéterminée.

Des atteintes infectieuses et non-infectieuses du derme, de l'hypoderme et/ou du tissu sous-cutané ont été rapportées avec une fréquence indéterminée (par exemple dermohypodermite bactérienne aiguë, pseudocellulite, dermatite).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

Surdosage

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

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Des études *in vitro* ont montré que le pemetrexed 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 pemetrexed 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 pemetrexed 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 polyglutamés ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

Efficacité clinique

Mésothéliome

L'étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle EMPHACIS comparant le pemetrexed plus cisplatine *versus* cisplatine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure a montré que les patients traités par le pemetrexed et

cisplatine avaient un avantage cliniquement significatif en terme de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

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

Résultats d'efficacité du pemetrexed+cisplatine *versus* cisplatine dans le mésothéliome pleural malin

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

Abréviation : IC = intervalle de confiance

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

** Dans le bras pemetrexed/cisplatine : patients randomisés et traités (N = 225) et patients supplémentés totalement (N = 167)

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

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

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

CBNPC, traitement en seconde ligne

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

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

Résultats d'efficacité du pemetrexed *versus* docetaxel dans le CBNPC - Population en Intention de Traiter

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

Abréviations : IC = intervalle de confiance; n = population totale.

CBNPC, traitement en première ligne

Une étude clinique de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant le pemetrexed plus cisplatine *versus* gemcitabine plus cisplatine chez les patients chimio naïfs atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) a montré que le pemetrexed plus cisplatine

(population en Intention de Traiter (ITT) n = 862) avait atteint son objectif principal et montrait une efficacité clinique similaire à la gemcitabine plus cisplatine (population en ITT n = 863) en survie globale (risque relatif ajusté 0,94 ; 95 % IC = 0,84 - 1,05). Tous les patients inclus dans cette étude avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1.

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

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

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

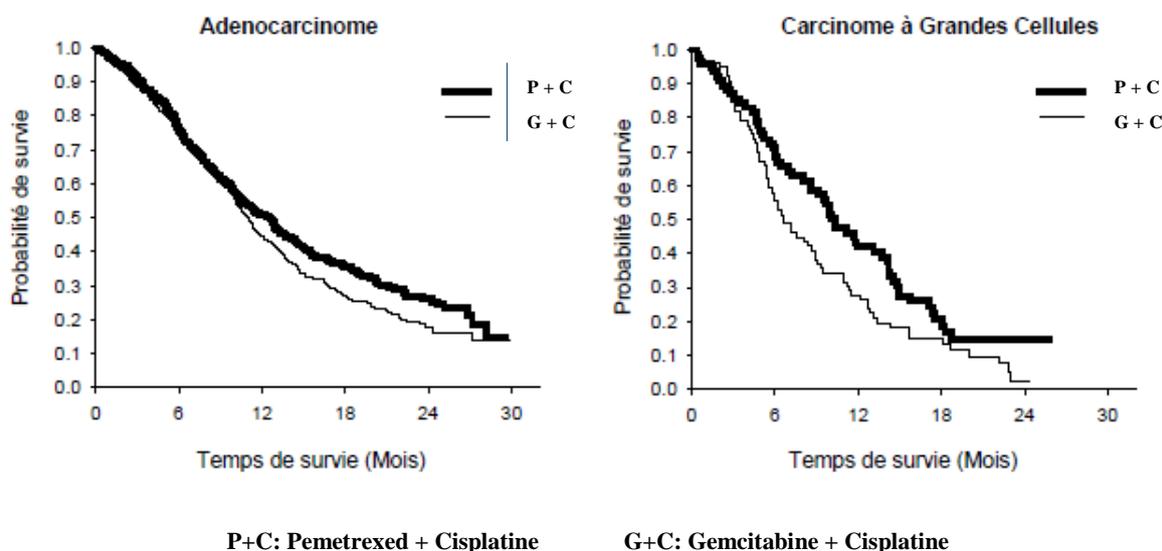
Résultats d'efficacité du pemetrexed +cisplatine *versus* gemcitabine + cisplatine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petite cellule – population en ITT et sous-groupes histologiques.

Population en ITT et sous-groupes histologiques	Médiane de survie globale en mois (95 % IC)				Risque relatif ajusté (95 % IC)	Supériorité valeur p
	pemetrexed + cisplatine		Gemcitabine + cisplatine			
Population en ITT (N = 1 725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinome (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0,033
Grandes cellules (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0,027
Autre (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0,586
Cellules squameuses (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0,050

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

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

Graphique de Kaplan Meier sur la survie globale par histologie



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

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

CBNPC, traitement de maintenance

JMEN

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

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

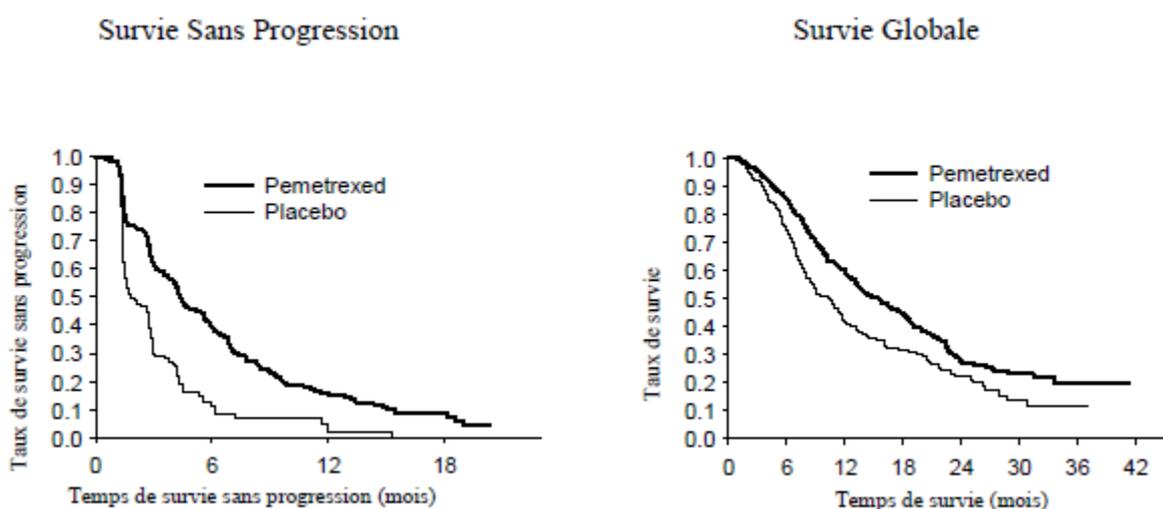
En accord avec les autres études cliniques avec le pemetrexed, une différence en termes d'efficacité en fonction de l'histologie du CBNPC a été observée dans l'étude JMEN. Pour les patients atteints de

CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 430, population revue indépendamment) la SSP médiane était de 4,4 mois pour le bras pemetrexed et de 1,8 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,47 (95 % IC = 0,37 – 0,60, p = 0,00001). La survie globale médiane pour les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (n = 481) était de 15,5 mois pour le bras pemetrexed et 10,3 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,70 (95% IC = 0,56-0,88, p = 0,002). En incluant la phase d'induction, la survie globale médiane chez les patients atteints de CBNPC dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde était de 18,6 mois pour le bras pemetrexed et 13,6 mois pour le bras placebo, risque relatif = 0,71 (95% IC = 0,56-0,88, p = 0,002).

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

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

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



PARAMOUNT

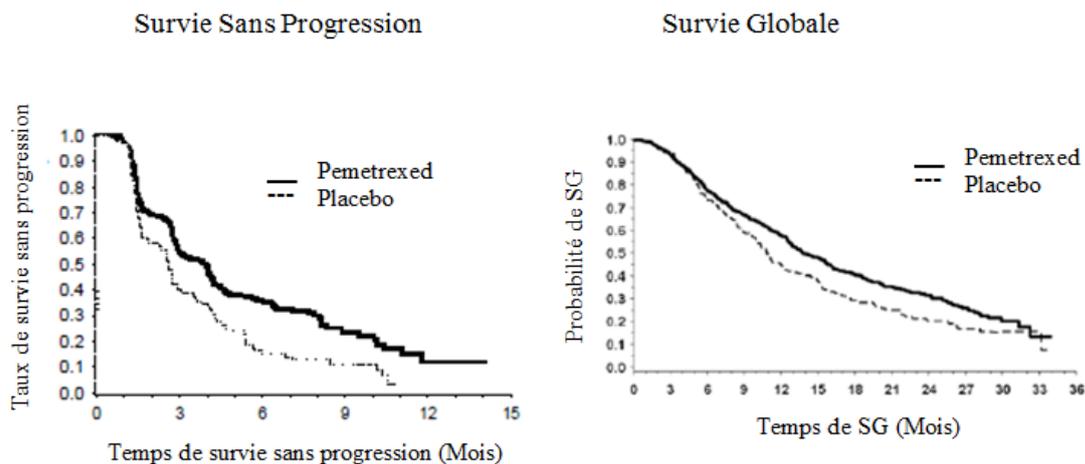
Une étude clinique de phase 3 (PARAMOUNT) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du pemetrexed poursuivi en traitement de maintenance plus meilleurs soins de support (BSC) (n = 359) par rapport au placebo plus meilleurs

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

L'étude a atteint son objectif principal et a montré une amélioration statistiquement significative de la Survie Sans Progression (SSP) dans le bras pemetrexed par rapport au bras placebo (n = 472, revue indépendante de la population ; médianes respectives de 3,9 mois et 2,6 mois) (risque relatif = 0,64, IC à 95 % : 0,51 - 0,81, p = 0,0002). La revue indépendante des scanners des patients a confirmé les conclusions de l'évaluation faite par l'investigateur concernant la SSP. Pour les patients randomisés, la SSP médiane évaluée par l'investigateur, mesurée depuis le début du traitement par pemetrexed plus cisplatine en induction, était de 6,9 mois pour le bras pemetrexed et 5,6 mois pour le bras placebo (risque relatif = 0,59, IC à 95% : 0,47 - 0,74).

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

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



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

Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du pemetrexed en monothérapie ont été évalués chez 426 patients cancéreux présentant différentes tumeurs solides recevant des doses de 0,2 à 838 mg/m², en perfusion de 10 minutes. Le pemetrexed a un volume de distribution à l'équilibre de 9 l/m². Des études *in vitro* indiquent que le pemetrexed 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 métabolisme hépatique du pemetrexed est limité. Le pemetrexed est principalement éliminé dans les urines, 70 % à 90 % de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des premières 24 heures suivant l'administration. Les études *in vitro* indiquent que le pemetrexed est activement sécrété par OAT3 (transporteur d'anions organiques 3). La clairance systémique totale est de 91,8 ml/min et la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 90 ml/min). La variabilité inter-individuelle de la clairance est modérée (19,3 %). L'exposition systémique totale (aire sous la courbe - AUC) et la concentration maximale (C_{max}) augmentent proportionnellement à la dose. Les caractéristiques pharmacocinétiques du pemetrexed sont constantes d'un cycle à l'autre.

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

Données de sécurité préclinique

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

Le pemetrexed 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 pemetrexed s'est montré clastogène dans le test *in vivo* sur micronoyaux de souris.

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

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

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

Incompatibilités

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

Durée de conservation

Flacon non entamé

2 ans

Solution reconstituée et solution diluée

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

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

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

Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique « Durée de conservation ».

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon rond en verre incolore, clair, de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc de 20 mm de diamètre et serti d'une capsule en aluminium de type flip-off verte (100mg) ou bleue (500mg).

Boîte de 1 flacon.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et la dilution ultérieure de la solution de pemetrexed pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de PEMETREXED FRESENIUS KABI nécessaires. Chaque flacon contient un excès de pemetrexed pour faciliter l'administration de la quantité prescrite.
3. Reconstituer le flacon de 100 mg avec 4,2 ml de solution pour perfusion de glucose à 5% (ou 20 ml pour le flacon de 500 mg), ce qui donne une solution contenant environ 25 mg/ml de pemetrexed. Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans

conséquence sur la qualité du produit. Le pH de la solution reconstituée varie de 6,6 à 7,8. Une dilution ultérieure est nécessaire.

4. Le volume approprié de la solution reconstituée de pemetrexed doit être alors dilué dans 100 ml de solution pour perfusion de glucose à 5%, et administrer en perfusion intraveineuse de 10 minutes.
5. Les solutions pour perfusion de pemetrexed préparées comme indiqué ci-dessus sont compatibles avec les poches et les tubulures de perfusion intraveineuse en chlorure de polyvinyle (PVC) et polyoléfine.
6. 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.
7. Les solutions de pemetrexed sont à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation et précautions d'administration

Comme pour tout agent anticancéreux potentiellement toxique, des précautions doivent être prises lors de la manipulation et de la préparation des solutions pour perfusion de pemetrexed. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution de pemetrexed avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de pemetrexed avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les agents cytostatiques. Le pemetrexed n'est pas un agent vésicant. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'extravasation de pemetrexed. Quelques cas d'extravasation de pemetrexed 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.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

PEMETREXED FRESENIUS KABI® 100 mg : EU/1/16/1115/001

- 34009 300 673 5 2 : boîte de 1 flacon verre.

PEMETREXED FRESENIUS KABI® 500 mg : EU/1/16/1115/002

- 34009 300 673 7 6 : boîte de 1 flacon verre.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Agréé aux collectivités.

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

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22 juillet 2016

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26 avril 2019