

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Evento**	Pemetrexed/Cisplatino (N = 839)		Gemcitabina/Cisplatino (N = 830)	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3-4 (%)	Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3-4 (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Diminuzione dell'emoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Diminuzione dei neutrofili/granulociti	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Diminuzione dei leucociti	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Diminuzione delle piastrine	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia sensitiva	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alterazione del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vomito	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoressia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Stipsi	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatite/Faringite	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrea senza colostomia	12,4	1,3	12,8	1,6
	Comune	Dispepsia/Pirosi	5,2	0,1	5,9	0,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Comune	Eruzione cutanea/desquamazione	6,6	0,1	8,0	0,5
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Aumento della creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-values < 0.05 confrontando i due bracci pemetrexed/cisplatino e gemcitabina/cisplatino, utilizzando il Fisher Exact Test.
**Con riferimento ai National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) per ogni grado di tossicità.
***In accordo con i National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), l'alterazione del gusto e l'alopecia devono essere riportate esclusivamente come Grado 1 o 2.

In questa tabella, è stato usato un cut-off del 5% al fine di includere tutti gli eventi per i quali è stata considerata una possibile relazione con il pemetrexed ed il cisplatino.

Una tossicità clinicamente rilevante, riportata in una percentuale $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprende: aumento di AST, aumento di ALT, infezione, neutropenia febbrile, insufficienza renale, piressia, disidratazione, congiuntivite, e diminuzione della clearance della creatinina.

Una tossicità clinicamente rilevante, riportata in una percentuale < 1 % dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprende: aumento della GGT, dolore toracico, aritmia, e neuropatia motoria.

Relativamente al sesso le tossicità clinicamente rilevanti erano sostanzialmente sovrapponibili in tutta la popolazione di pazienti trattati con pemetrexed più cisplatino.

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati considerati possibilmente correlati al medicinale in studio che sono stati riportati in più del 5% dei 800 pazienti randomizzati a ricevere pemetrexed come singolo medicinale e 402 pazienti randomizzati a ricevere placebo negli studi con pemetrexed sia come singolo medicinale di mantenimento (JMEN: N= 663) che continuazione di pemetrexed in mantenimento (PARAMOUNT: N=539) . Tutti i pazienti avevano avuto una diagnosi di NSCLC Stadio IIIB o IV ed avevano ricevuto una precedente chemioterapia a base di platino. I pazienti di entrambi i bracci di trattamento avevano ricevuto una integrazione completa di acido folico e vitamina B₁₂.

Classificazione sistemica organica	Frequenza*	Evento**	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3-4 (%)	Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3-4 (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Diminuzione dell'emoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	Comune	Diminuzione dei leucociti	5,8	1,9	0,7	0,2
		Diminuzione dei neutrofili	8,4	4,4	0,2	0,0
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia sensoria	7,4	0,6	5,0	0,2
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoressia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Comune	Vomito	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucosite/Stomatite	6,8	0,8	1,7	0,0
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento di ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Aumento di AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea/desquamazione	8,1	0,1	3,7	0,0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	24,1	5,3	10,9	0,7
	Comune	Dolore	7,6	0,9	4,5	0,0
		Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Patologie renali	Comune	Patologie renali ****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abbreviazioni: ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = aminotransferasi sierica glutammico ossalacetica; SGPT = aminotransferasi sierica glutammico piruvica.

* Definizione della frequenza: Molto comune - $\geq 10\%$; Comune - $> 5\%$ e $< 10\%$. Per la funzione di questa tabella è stato usato un cut-off del 5 % per l'inclusione di tutti gli eventi per i quali colui che ha riportato i dati ha considerato che ci fosse una possibile relazione con il pemetrexed.

** Con riferimento ai criteri NCI CTCAE (Versione 3.0; NCI 2003) per ogni grado di tossicità. Le frequenze riportate sono in accordo con la versione 3.0 del CTCAE.

*** La tabella delle reazioni avverse integrate associa i risultati degli studi di pemetrexed in mantenimento secondo il protocollo JMEN (N=663) e di pemetrexed in mantenimento continuativo secondo il protocollo PARAMOUNT (N=539).

**** Il termine combinato comprende aumento della creatinina sierica/del sangue, diminuzione della filtrazione glomerulare, insufficienza renale e renale/genitourinario - altro.

La tossicità CTC clinicamente rilevante di qualsiasi grado che è stata riportata in una percentuale $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed, comprende: neutropenia febbrile, infezioni, diminuzione delle piastrine, diarrea, stipsi, alopecia, prurito/formicolio, febbre (in assenza di neutropenia), malattia della superficie oculare (compresa congiuntivite), aumento della lacrimazione, capogiro e neuropatia motoria.

La tossicità CTC clinicamente rilevante che è stata riportata in una percentuale $< 1\%$ dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed, comprende: reazione allergica/ipersensibilità, eritema multiforme, aritmia sopraventricolare ed embolia polmonare.

Per i pazienti che sono stati randomizzati a ricevere pemetrexed (N=800) è stata valutata la sicurezza. Per pazienti che hanno ricevuto ≤ 6 cicli di pemetrexed in mantenimento (N=519), è stata valutata l'incidenza delle reazioni avverse, e comparata ai pazienti che hanno ricevuto > 6 cicli di pemetrexed (N=281). Aumenti delle reazioni avverse (tutti i gradi di tossicità) sono stati osservati con una esposizione più lunga. Un significativo aumento della incidenza di neutropenia di Grado 3/4 possibilmente correlato al medicinale in studio è stato osservato con una esposizione più lunga al pemetrexed (≤ 6 cicli: 3,3%, > 6 cicli: 6,4%; $p = 0,046$). Non sono state osservate differenze statisticamente significative in nessuna altra reazione avversa individuale di Grado 3/4/5 con una esposizione più lunga.

Gravi eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, comprendenti infarto del miocardio, angina pectoris, accidente cerebrovascolare ed attacco ischemico transitorio sono stati riportati non frequentemente durante gli studi clinici con pemetrexed, di solito se somministrato in associazione con un altro agente citotossico. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati osservati questi eventi presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare.

Durante gli studi clinici con pemetrexed sono stati riportati rari casi di epatite, potenzialmente grave.

Pancitopenia è stata riportata non frequentemente nel corso degli studi clinici con pemetrexed.

Nel corso di studi clinici, nei pazienti trattati con pemetrexed sono stati riportati non comunemente casi di colite (associata a sanguinamento intestinale e rettale a volte fatale, perforazione intestinale, necrosi intestinale e tiflite).

Nel corso di studi clinici, nei pazienti trattati con pemetrexed sono stati riportati non comunemente casi di polmonite interstiziale, associata ad insufficienza respiratoria, a volte fatale.

Casi non comuni di edema sono stati riportati nei pazienti trattati con pemetrexed.

Esofagite/esofagite da radiazioni è stata riportata non frequentemente nel corso degli studi clinici con pemetrexed.

Sepsi, talvolta con esito fatale, è stata comunemente riportata negli studi clinici con pemetrexed.

Nel corso della sorveglianza dopo la commercializzazione, nei pazienti trattati con pemetrexed sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Iperpigmentazione è stata comunemente riportata.

Sono stati riportati casi non comuni di insufficienza renale acuta con pemetrexed da solo o in associazione ad altri agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.4). Nella fase successiva alla commercializzazione sono stati segnalati diabete insipido nefrogenico e necrosi tubulare renale con frequenza non nota.

Casi non comuni di polmonite attinica sono stati riscontrati in pazienti sottoposti a trattamento radiante prima, durante o dopo l'infusione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.4).

Casi rari di "fenomeno di recall da radiazioni" sono stati riportati in pazienti che sono stati trattati con radioterapia nelle settimane o negli anni precedenti (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati casi non comuni di ischemia periferica che talvolta conduce a necrosi delle estremità.

Sono stati riportati rari casi di condizioni bollose che includono la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica, che in alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Raramente, in pazienti trattati con pemetrexed è stata riportata anemia emolitica immuno-mediata.

Sono stati segnalati rari casi di shock anafilattico.

E' stato segnalato edema eritematoso degli arti inferiori con frequenza non nota.

Con frequenza non nota sono stati riportati disturbi infettivi e non infettivi del derma, dell'ipoderma e/o del tessuto sottocutaneo (ad es. dermo-ipodermite batterica acuta, pseudocellulite, dermatite).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio riportati comprendono neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite, polineuropatia sensitiva e reazione cutanea. Le complicazioni attese del sovradosaggio includono soppressione della funzione del midollo osseo come evidenziato dalla neutropenia, trombocitopenia e anemia. Inoltre, possono essere osservate infezione con o senza febbre, diarrea e/o mucosite. Nel caso di sospetto sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a controlli con conte ematiche e devono ricevere una terapia di supporto come richiesto. Nel trattamento del sovradosaggio da pemetrexed deve essere preso in considerazione l'uso di folinato di calcio/acido folinico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, analoghi dell'acido folico.
Codice ATC: L01BA04.

Pemetrexed è un agente antifolato antitumorale multi-target che esplica la sua azione interferendo sui processi metabolici fondamentali folato-dipendenti essenziali per la replicazione cellulare.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il pemetrexed agisce come agente antifolato multi-target inibendo la timidilato sintetasi (TS), la diidrofolato reduttasi (DHFR) e la glicinamide-ribonucleotide-formil

transferasi (GARFT) che sono enzimi chiave folato-dipendenti per la biosintesi *de novo* dei nucleotidi timidina e purina. Il pemetrexed è trasportato all'interno delle cellule sia per mezzo del carrier del folato ridotto che dai sistemi di trasporto delle proteine di membrana leganti il folato. Una volta all'interno della cellula, il pemetrexed è rapidamente ed efficacemente convertito alle forme poliglutammate tramite l'enzima foli-poliglutammato sintetasi. Le forme poliglutammate sono trattenute nelle cellule e sono inibitori ancora più potenti della TS e della GARFT. La poliglutammazione è un processo tempo e concentrazione dipendente che si verifica nelle cellule tumorali e in misura minore nei tessuti normali.

I metaboliti poliglutammati hanno un'emivita intracellulare maggiore che determina un'azione prolungata del medicinale nelle cellule maligne.

Efficacia clinica

Mesotelioma

EMPHACIS, uno studio di fase 3 in cieco, multicentrico, randomizzato di pemetrexed più cisplatino verso cisplatino su pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno, ha dimostrato che i pazienti trattati con pemetrexed e cisplatino hanno avuto un vantaggio clinicamente significativo di 2,8 mesi nella sopravvivenza mediana rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo cisplatino.

Durante lo studio, basse dosi di acido folico e vitamina B₁₂ sono state aggiunte alla terapia dei pazienti per ridurre la tossicità. L'analisi primaria di questo studio è stata condotta sulla popolazione di tutti i pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata ad un braccio di trattamento che riceveva il medicinale in studio (randomizzati e trattati). Un'analisi di sottogruppo è stata effettuata sui pazienti che avevano ricevuto un'integrazione di acido folico e vitamina B₁₂ durante l'intero periodo di terapia dello studio (integrati per tutta la durata del trattamento). I risultati di queste analisi di efficacia sono riassunti nella seguente tabella.

Efficacia di pemetrexed più cisplatino vs. cisplatino nel mesotelioma pleurico maligno

Parametro di efficacia	Pazienti randomizzati e trattati		Pazienti integrati per tutta la durata del trattamento	
	Pemetrexed / Cisplatino (N = 226)	Cisplatino (N = 222)	Pemetrexed / Cisplatino (N = 168)	Cisplatino (N = 163)
Sopravvivenza mediana globale (mesi)	12,1	9,3	13,3	10,0
(IC 95%)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log rank <i>p</i> -value*	0,020		0,051	
Tempo della progressione tumorale mediano (mesi)	5,7	3,9	6,1	3,9
(IC 95%)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log rank <i>p</i> -value*	0,001		0,008	
Tempo al fallimento del trattamento (mesi)	4,5	2,7	4,7	2,7
(IC 95%)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log rank <i>p</i> -value*	0,001		0,001	
Percentuale di risposta globale **	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(IC 95%)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Fisher's exact <i>p</i> -value*	<0,001		<0,001	
Abbreviazione: IC = intervallo di confidenza				
* <i>p</i> -value riferito al confronto tra i due bracci.				
** Nel braccio pemetrexed/cisplatino, randomizzati e trattati (N = 225) e integrati per tutta la durata del trattamento (N = 167)				

E' stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi clinicamente specifici (dolore e dispnea) associati al mesotelioma pleurico maligno nel braccio pemetrexed/cisplatino (212

pazienti) rispetto al braccio solo cisplatino (218 pazienti) utilizzando la Lung Cancer Symptom Scale. Inoltre, sono state osservate differenze statisticamente significative nei test della funzionalità polmonare. La distinzione tra i bracci di trattamento è stata realizzata valutando il miglioramento della funzionalità polmonare nel braccio pemetrexed/cisplatino e il peggioramento della funzionalità polmonare nel corso del tempo nel braccio di controllo.

Esistono dati clinici limitati sui pazienti con mesotelioma pleurico maligno trattati con pemetrexed da solo. Pemetrexed alla dose di 500 mg/m² è stato studiato come singolo medicinale su 64 pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno. La percentuale di risposta complessiva è stata del 14,1 %.

NSCLC, trattamento di seconda linea

Uno studio di fase 3 in aperto, multicentrico, randomizzato di pemetrexed verso docetaxel su pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia ha dimostrato tempi di sopravvivenza mediana di 8,3 mesi per pazienti trattati con pemetrexed (Intent To Treat pazienti N = 283) e di 7,9 mesi per pazienti trattati con docetaxel (ITT N = 288). Una precedente chemioterapia non includeva pemetrexed. Un'analisi dell'impatto dell'istologia del carcinoma polmonare non a piccole cellule sull'effetto del trattamento sulla sopravvivenza globale è risultata a favore di pemetrexed rispetto a docetaxel per gli istotipi a predominanza non squamosa (N = 399; 9,3 verso 8,0 mesi, (HR) = 0,78; 95 % IC = 0,61 - 1,00, p = 0,047) ed è risultata a favore di docetaxel per gli istotipi squamosi (N = 172, 6,2 verso 7,4 mesi, HR corretto = 1,56; 95 % IC = 1,08 - 2,26; p = 0,018). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza di pemetrexed, non sono state osservate differenze clinicamente significative tra i sottogruppi istologici.

Dati clinici limitati ottenuti da un singolo studio controllato, randomizzato, di fase 3, suggeriscono che i dati di efficacia (sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione) di pemetrexed sono simili tra i pazienti precedentemente pretrattati con docetaxel (N = 41) ed i pazienti che non sono stati precedentemente trattati con docetaxel (N = 540).

Efficacia di pemetrexed vs docetaxel in NSCLC - Popolazione ITT

	Pemetrexed	Docetaxel
Sopravvivenza (mesi)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana (m)	8,3	7,9
• IC 95% per mediana	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR	0,99	
• 95% IC per HR	(0,82-1,20)	
• p-value (HR) di non-inferiorità	0,226	
Sopravvivenza libera da progressione (mesi)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,9	2,9
• HR (IC 95%)	0,97 (0,82-1,16)	
Tempo al fallimento del trattamento (TTTF -mesi)	(N = 283)	(N = 288)
• Mediana	2,3	2,1
• HR (IC 95%)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Risposta (n: valutabili per risposta)	(N = 264)	(N = 274)
• Percentuale di risposta (%) (IC 95%)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
• Stabilità di malattia (%)	45,8	46,4
Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; n = grandezza della popolazione totale.		

NSCLC, trattamento di prima linea

Uno studio di fase 3 in aperto, multicentrico, randomizzato di pemetrexed più cisplatino verso gemcitabina più cisplatino su pazienti non pretrattati con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (stadio IIIb o IV) ha mostrato che pemetrexed più cisplatino (popolazione Intent-To-Treat [ITT] N= 862) ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un'efficacia clinica simile a quella di gemcitabina più cisplatino (ITT N= 863) nella sopravvivenza

globale ((HR) 0,94; 95 % IC = 0,84 - 1,05). Tutti i pazienti inclusi in questo studio avevano un performance status 0 o 1 secondo la scala ECOG.

L'analisi primaria di efficacia si basava sulla popolazione ITT. Anche le analisi di sensibilità dei principali obiettivi di efficacia sono state valutate sulla popolazione Protocol Qualified (PQ). Le analisi di efficacia che utilizzano la popolazione PQ sono consistenti con le analisi sulla popolazione ITT e supportano la non inferiorità di AC verso GC.

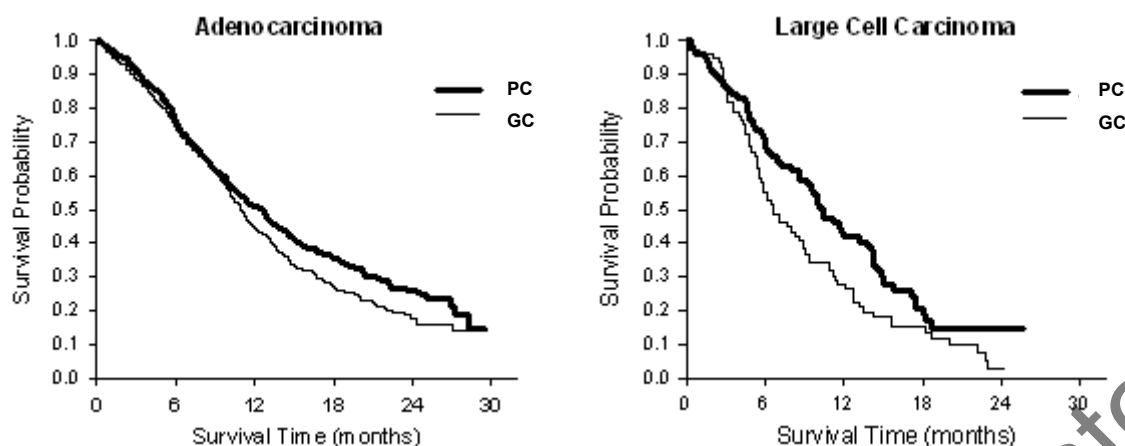
La sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed il tasso di risposte obiettive sono risultate simili tra i due bracci di trattamento: la PFS mediana era di 4,8 mesi per pemetrexed più cisplatino rispetto ai 5,1 mesi per gemcitabina più cisplatino (hazard ratio (HR) corretto 1,04; 95 % IC = 0,94 - 1,15), ed il tasso di risposte obiettive era del 30,6 % (95 % IC = 27,3 - 33,9) per pemetrexed più cisplatino rispetto a 28,2 % (95 % IC = 25,0 - 31,4) per gemcitabina più cisplatino. I dati di PFS sono stati parzialmente confermati da una revisione indipendente (400/1,725 pazienti sono stati selezionati in maniera casuale per la revisione).

Nel carcinoma polmonare non a piccole cellule l'analisi dell'impatto dell'istologia sulla sopravvivenza complessiva ha dimostrato differenze clinicamente significative a seconda del tipo istologico, vedere la tabella qui di seguito.

Efficacia di pemetrexed + cisplatino vs. gemcitabina + cisplatino come trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule Popolazione ITT e sottogruppi istologici

Popolazione ITT e sottogruppi istologici	Sopravvivenza globale media in mesi (95% IC)				Hazard ratio (HR) corretto (95% IC)	Superiorità a p-value
	Pemetrexed + Cisplatino		Gemcitabine + Cisplatino			
Popolazione ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94 ^a (0,84 – 1,05)	0,259
Adenocarcinoma (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
Grandi cellule (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
Altri (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
Cellule squamose (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
Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; ITT = intent-to-treat; N = dimensione della popolazione globale						
^a Statisticamente significativo per la non-inferiorità, con l'intero intervallo di confidenza per l'HR abbondantemente sotto il margine di non-inferiorità di 1,17645 (p <0,001).						

Curve di Kaplan Meier per la sopravvivenza complessiva in base all'istologia



Non sono state osservate differenze clinicamente significative relativamente al profilo di sicurezza di pemetrexed più cisplatino all'interno dei sottogruppi istologici.

I pazienti trattati con pemetrexed e cisplatino hanno richiesto un minor numero di trasfusioni (16,4% verso 28,9 %, $p < 0,001$), trasfusioni di globuli rossi (16,1 % verso 27,3 %, $p < 0,001$) e trasfusioni di piastrine (1,8 % verso 4,5 %, $p = 0,002$). Si sono rese inoltre necessarie un minor numero di somministrazioni di eritropoietina/darbepoietina (10,4 % verso 18,1 %, $p < 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1 % verso 6,1 %, $p = 0,004$), e ferro derivati (4,3 % verso 7,0 %, $p = 0,021$).

NSCLC, trattamento di mantenimento

JMEN

Uno studio di Fase 3 (JMEN) controllato con placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento di mantenimento con pemetrexed associato alla miglior terapia di supporto (BSC) (N = 441) con l'efficacia e la sicurezza del trattamento con placebo associato alla BSC (N= 222) in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato (Stadio IIIB) o metastatico (Stadio IV) che non hanno progredito dopo 4 cicli di terapia di prima linea contenente cisplatino o carboplatino in associazione con gemcitabina, paclitaxel, o docetaxel. Nella prima linea di terapia con doppio medicinale non era contenuto pemetrexed.

Tutti i pazienti inclusi in questo studio avevano un performance status 0 o 1 secondo la scala ECOG. I pazienti hanno ricevuto il trattamento di mantenimento fino a progressione della malattia. L'efficacia e la sicurezza sono state misurate dal tempo di randomizzazione dopo il completamento della terapia di prima linea (induzione). I pazienti hanno ricevuto una mediana di 5 cicli di trattamento di mantenimento con pemetrexed e 3,5 cicli di placebo. Un totale di 213 pazienti (48,3%) hanno completato ≥ 6 cicli e un totale di 103 pazienti (23,4%) hanno completato ≥ 10 cicli di trattamento con pemetrexed.

Lo studio ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento della PFS nel braccio pemetrexed rispetto al braccio placebo (N = 581, popolazione revisionata indipendentemente; mediana di 4,0 mesi e 2,0 mesi, rispettivamente) (hazard ratio = 0,60, 95% IC = 0,49-0,73, $p < 0,00001$). La revisione indipendente degli esami radiologici dei pazienti ha confermato quanto rilevato dagli sperimentatori riguardo alla valutazione di PFS. La sopravvivenza globale (OS) mediana dell'intera popolazione (N = 663) è stata di 13,4 mesi per il braccio pemetrexed e 10,6 mesi per il braccio placebo, hazard ratio = 0,79 (95% IC = da 0,65 a 0,95; $p = 0,01192$).

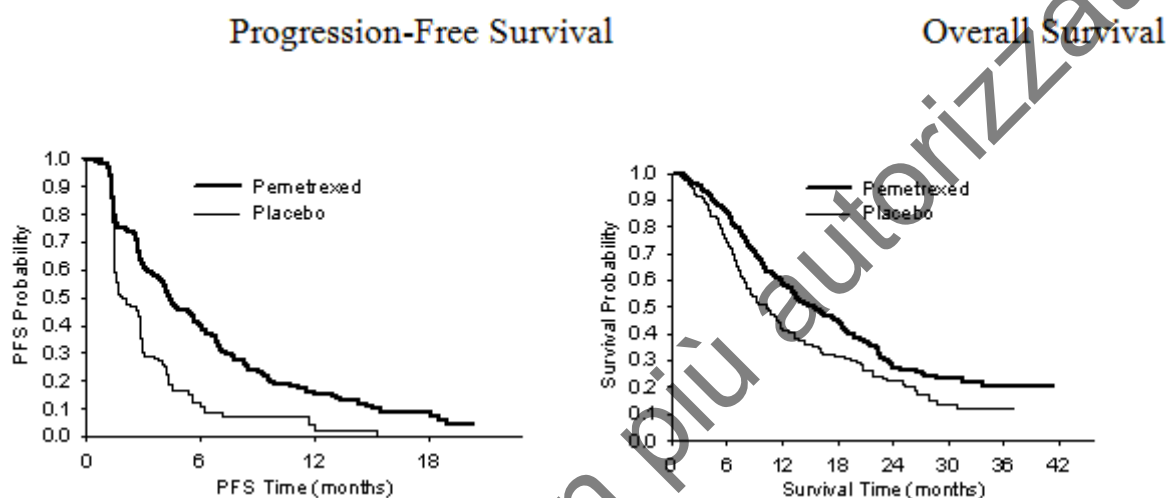
Nello studio JMEN è stata osservata una differenza nell'efficacia in accordo all'istologia del NSCLC, coerentemente con altri studi con pemetrexed. Per pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose (N = 430, popolazione revisionata indipendentemente) la PFS mediana è stata di 4,4 mesi per il braccio pemetrexed e di 1,8 mesi per il braccio placebo, hazard ratio = 0,47, 95% IC = 0,37-0,60; $p = 0,00001$. La OS mediana per pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose (N = 481) è stata di 15,5 mesi per il braccio

pemetrexed e di 10,3 mesi per il braccio placebo (hazard ratio = 0,70, 95% IC= 0,56-0,88; p = 0,002). Aggiungendo anche la fase d'induzione, la OS mediana per pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose è stata di 18,6 mesi per il braccio pemetrexed e di 13,6 mesi per il braccio placebo (hazard ratio =0,71, 95% IC= 0,56-0,88; p = 0,002).

I risultati della PFS e della OS in pazienti con istotipi squamosi non suggerivano alcun vantaggio per pemetrexed rispetto a placebo.

Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti osservate per il profilo di sicurezza di pemetrexed all'interno dei sottogruppi istologici.

JMEN: Curve di Kaplan Meier per la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e per la sopravvivenza complessiva di pemetrexed rispetto a placebo in pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose:



PARAMOUNT

Uno studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (PARAMOUNT), ha comparato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con pemetrexed in mantenimento più BSC (N = 359) con quelle del trattamento con placebo più BSC (N= 180) in pazienti con NSCLC localmente avanzato (Stadio IIIB) o metastatico (Stadio IV) ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose che non ha progredito dopo 4 cicli di terapia di prima linea con pemetrexed in combinazione con cisplatino. Dei 939 pazienti trattati in induzione con pemetrexed più cisplatino, 539 pazienti sono stati randomizzati al trattamento di mantenimento con pemetrexed o placebo. Dei pazienti randomizzati, il 44,9% ha ottenuto una risposta completa/parziale e il 51,9% stabilità di malattia, dopo induzione con pemetrexed più cisplatino. Tutti i pazienti randomizzati al trattamento di mantenimento dovevano avere un performance status 0 o 1 secondo la scala ECOG. Il tempo mediano dall'inizio della terapia di induzione con pemetrexed più cisplatino all'inizio del mantenimento è stato di 2,96 mesi sia nel braccio pemetrexed che nel braccio placebo. I pazienti randomizzati hanno ricevuto il trattamento di mantenimento fino a progressione della malattia. L'efficacia e la sicurezza sono state misurate dal momento della randomizzazione dopo il completamento della terapia di prima linea (induzione). I pazienti hanno ricevuto una mediana di 4 cicli di trattamento di mantenimento con pemetrexed e 4 cicli di placebo. Un totale di 169 pazienti (47,1%) ha completato ≥ 6 cicli di trattamento di mantenimento con pemetrexed, rappresentando almeno 10 cicli totali di pemetrexed.

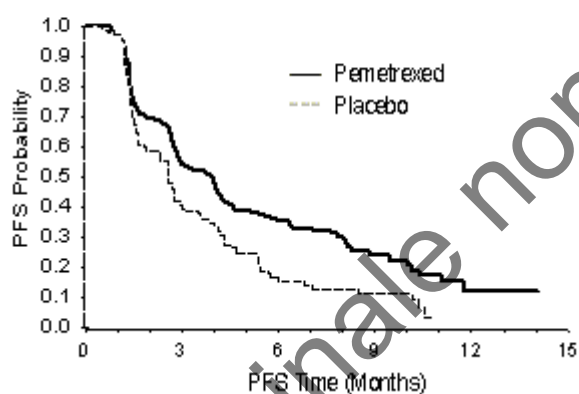
Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento statisticamente significativo della PFS nel braccio pemetrexed rispetto al braccio placebo (N = 472, popolazione sottoposta a revisione indipendente; mediana di 3,9 mesi e 2,6 mesi, rispettivamente) (hazard ratio = 0,64, 95% IC = 0,51-0,81; p = 0,0002). La revisione indipendente degli esami radiologici dei pazienti ha confermato quanto rilevato dagli sperimentatori riguardo alla valutazione di PFS. Per i pazienti randomizzati, quando misurati dall'inizio del trattamento di pemetrexed più cisplatino in prima linea

(induzione), la PFS mediana rilevata dallo sperimentatore è stata di 6,9 mesi per il braccio pemetrexed e 5,6 mesi per il braccio placebo (hazard ratio = 0,59 95% IC = 0,47-0,74).

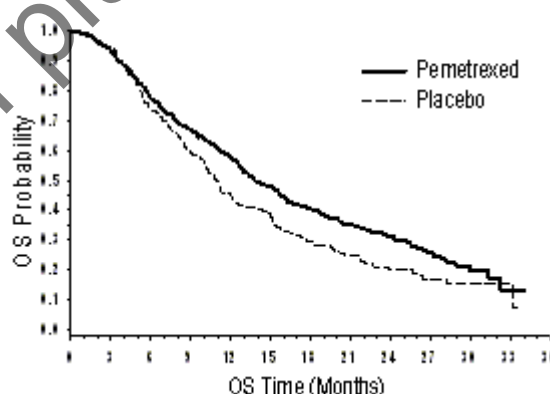
Dopo induzione con pemetrexed più cisplatino (4 cicli), il trattamento con pemetrexed ha dimostrato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto al trattamento con placebo (mediana 13,9 mesi versus 11,0 mesi, Hazard ratio=0,78, 95% IC=0,64-0,96; p=0,0195). Al momento dell'analisi finale di sopravvivenza il 28,7% dei pazienti nel braccio pemetrexed era vivo o perso al follow-up rispetto al 21,7% nel braccio con placebo. L'effetto relativo del trattamento con pemetrexed era consistente in tutti i sottogruppi (comprendenti stadio di malattia, risposta al trattamento sopravvivenza libera da progressione (PFS)). I tassi di sopravvivenza ad 1 e 2 anni per i pazienti trattati con pemetrexed sono risultati rispettivamente 58% e 32% rispetto a 45% e 21% per i pazienti trattati con placebo. Dall'inizio del trattamento di prima linea con pemetrexed più cisplatino (induzione), la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata 16,9 mesi per i pazienti nel braccio pemetrexed e 14 mesi per i pazienti nel braccio placebo (hazard ratio=0,78, 95% IC=0,64-0,96). La percentuale di pazienti che hanno ricevuto un trattamento successivo a quello in studio è stato il 64,3% di quelli nel braccio pemetrexed e il 71,7% di quelli nel braccio placebo.

PARAMOUNT: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e Sopravvivenza Globale (OS) per la continuazione di pemetrexed in mantenimento rispetto a placebo in pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose (misurata dalla randomizzazione)

Progression Free Survival



Overall Survival



I profili di sicurezza del trattamento di mantenimento con pemetrexed nei due studi JMEN e PARAMOUNT sono risultati essere simili.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con pemetrexed in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nelle indicazioni autorizzate (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del pemetrexed come singolo medicinale sono state valutate in 426 pazienti oncologici, con una diversità di tumori solidi, a dosi tra 0,2 e 838 mg/m² somministrate per infusione in un periodo di 10 minuti. Il pemetrexed ha un volume di distribuzione allo steady-state di 9 l/m². Studi *in vitro* indicano che il pemetrexed si lega alle proteine plasmatiche per circa l'81%. Il legame non è particolarmente modificato da variabili gradi di insufficienza renale. Il pemetrexed subisce un limitato metabolismo epatico. Il pemetrexed viene principalmente eliminato nelle urine, con il 70% - 90% della dose somministrata che è ritrovata immodificata nelle urine nelle prime 24 ore dopo la somministrazione. Gli studi *in vitro* indicano che il pemetrexed è eliminato attivamente dal trasportatore degli anioni organici OAT3.

La clearance totale sistemica del pemetrexed è di 91,8 ml/min e l'emivita di eliminazione plasmatica è 3,5 ore in pazienti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina di 90 ml/min). La variabilità della clearance tra i pazienti è modesta essendo pari al 19,3 %. L'esposizione totale sistemica (AUC) e la massima concentrazione plasmatica del pemetrexed aumentano in modo proporzionale alla dose. La farmacocinetica di pemetrexed è costante durante i cicli di trattamento multipli.

Le proprietà farmacocinetiche del pemetrexed non sono influenzate dalla somministrazione contemporanea di cisplatino. L'integrazione di acido folico per via orale e vitamina B₁₂ per via intramuscolare non influenza la farmacocinetica del pemetrexed.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione di pemetrexed a topi in gravidanza ha determinato una riduzione dell'attività fetale, una riduzione del peso del feto, un'incompleta ossificazione di alcune strutture scheletriche e la fissurazione del palato.

La somministrazione di pemetrexed a topi maschi ha determinato un danno sulla capacità riproduttiva caratterizzato da una riduzione del grado di fertilità e atrofia testicolare. Uno studio condotto sul cane beagle, somministrando per 9 mesi boli endovenosi di pemetrexed, ha evidenziato alterazioni testicolari (degenerazione/necrosi dell'epitelio seminifero). Ciò suggerisce che il pemetrexed possa alterare la fertilità maschile. L'effetto sulla fertilità femminile non è stato studiato.

Il pemetrexed non è risultato mutagenico né nel test *in vitro* di aberrazione cromosomica su cellule di ovaio di criceto cinese né nel test di Ames. Il pemetrexed ha dimostrato di essere clastogenico nel test *in vivo* sul micronucleo nel topo.

Non sono stati effettuati studi per valutare il potenziale carcinogenico di pemetrexed.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421)

6.2 Incompatibilità

Pemetrexed è incompatibile fisicamente con i solventi che contengono calcio, compresi Ringer lattato per preparazioni iniettabili e Ringer per preparazioni iniettabili. In assenza di altri studi di compatibilità questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
18 mesi

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
2 anni

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
2 anni

Soluzioni ricostituite e per infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni ricostituite e per infusione di Pemetrexed Pfizer è stata dimostrata per 24 ore a temperatura refrigerata e a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di Tipo I con tappo di gomma bromobutilica contenente 100 mg, 500 mg o 1.000 mg di pemetrexed

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Durante la ricostituzione e l'ulteriore diluizione del pemetrexed per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.
2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di Pemetrexed Pfizer necessari. Ogni flaconcino contiene un eccesso di pemetrexed per facilitare l'erogazione della quantità indicata in etichetta.
3. Pemetrexed Pfizer deve essere ricostituito solo con acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

Ricostituire i flaconcini da 100 mg con 4,2 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed. Agitare con delicatezza ogni flaconcino finché la polvere non è completamente solubilizzata. La soluzione così ottenuta è chiara e ha una colorazione variabile da incolore a giallo o gialloverde senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 5,7 e 7,7. **E' necessaria un'ulteriore diluizione, come da seguenti indicazioni.**

Ricostituire i flaconcini da 500 con 20 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed. Agitare con delicatezza ogni flaconcino fino a che la polvere non è completamente solubilizzata. La soluzione così ottenuta è chiara e ha una colorazione variabile da incolore a giallo o gialloverde senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 5,7 e 7,7. **È necessaria un'ulteriore diluizione, come da seguenti indicazioni.**

Ricostituire i flaconcini da 1.000 con 40 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed. Agitare con delicatezza ogni flaconcino fino a che la polvere non è completamente solubilizzata. La soluzione così ottenuta è chiara ed è

variabile da incolore a giallo o gialloverde senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 5,7 e 7,7. **È necessaria un'ulteriore diluizione, come da seguenti indicazioni.**

4. L'appropriato volume di soluzione ricostituita di pemetrexed deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con una soluzione di glucosio 5% per preparazioni iniettabili, senza conservanti e somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti.

5. Le soluzioni d'infusione di pemetrexed preparate come sopra indicato sono compatibili con sacche per infusione e set per la somministrazione rivestiti in polivinilcloruro e poliolefine.

6. Prima della somministrazione, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

7. Le soluzioni di pemetrexed sono esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Precauzioni per la preparazione e la somministrazione

Come con altri agenti antitumorali potenzialmente tossici, deve essere usata cautela nel maneggiare e preparare le soluzioni per l'infusione di pemetrexed. E' raccomandato l'uso dei guanti. Se una soluzione di pemetrexed entra in contatto con la cute, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se le soluzioni di pemetrexed entrano in contatto con le mucose, lavare accuratamente con acqua. Il pemetrexed non è vescicante. Non esiste un antidoto specifico per lo stravasamento di pemetrexed. Sono stati riportati alcuni casi di stravasamento di pemetrexed che non sono stati considerati gravi dallo sperimentatore. Lo stravasamento deve essere gestito secondo le procedure standard come per altri agenti non vescicanti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1183/001
EU/1/17/1183/002
EU/1/17/1183/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24 Aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[{MM/AAAA}]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Regno Unito

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

pemetrexed

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed ditrometamina)

Dopo ricostituzione ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene mannitolo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

100 mg

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Esclusivamente monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire il contenuto inutilizzato in modo appropriato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1183/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per l'omissione del testo in Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire e diluire prima dell'uso.
Vedere il foglio illustrativo.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

100 mg

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno 500 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

pemetrexed

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 500 mg di pemetrexed (come pemetrexed ditrometamina)

Dopo ricostituzione ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene mannitolo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

500 mg

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Esclusivamente monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire il contenuto inutilizzato in modo appropriato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1183/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per l'omissione del testo in Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO -DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino 500 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire e diluire prima dell'uso
Vedere il foglio illustrativo.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

500 mg

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno 1.000 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

pemetrexed

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 1.000 mg di pemetrexed (come pemetrexed ditrometamina)

Dopo ricostituzione ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene mannitolo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

1.000 mg

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Esclusivamente monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire il contenuto inutilizzato in modo appropriato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1183/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per l'omissione del testo in Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO –DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino 1.000 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire e diluire prima dell'uso
Vedere il foglio illustrativo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1.000 mg

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Pemetrexed Pfizer e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Pemetrexed Pfizer
3. Come prendere Pemetrexed Pfizer
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pemetrexed Pfizer
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Pemetrexed Pfizer e a cosa serve

Pemetrexed Pfizer è un medicinale usato nel trattamento dei tumori.

Pemetrexed Pfizer è somministrato in associazione con cisplatino, un altro medicinale antitumorale, come trattamento per il mesotelioma pleurico maligno, una forma di tumore che interessa il tessuto di rivestimento dei polmoni, a pazienti che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia.

Inoltre Pemetrexed Pfizer, in associazione con il cisplatino, viene somministrato per la terapia di prima linea in pazienti affetti da tumore polmonare in stadio avanzato.

Pemetrexed Pfizer può essere prescritto in caso di tumore polmonare in stadio avanzato se la malattia ha risposto al trattamento o se rimane per lo più invariata dopo la chemioterapia iniziale.

Inoltre Pemetrexed Pfizer è un trattamento per pazienti affetti da tumore polmonare in stadio avanzato la cui malattia ha progredito dopo un precedente trattamento chemioterapico iniziale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Pemetrexed Pfizer

Non usi Pemetrexed Pfizer:

- se è allergico (ipersensibile) a pemetrexed o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando; deve interrompere l'allattamento durante il trattamento con Pemetrexed Pfizer.
- se è stato sottoposto recentemente o sta per essere sottoposto alla vaccinazione per la febbre gialla.

Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico o al farmacista ospedaliero prima di prendere Pemetrexed Pfizer.

Se ha o ha avuto problemi ai reni, lo riferisca al medico o al farmacista dell'ospedale perché potrebbe non poter ricevere Pemetrexed Pfizer.

Prima di ogni infusione, le saranno effettuati dei prelievi di sangue per valutare se ha una sufficiente funzionalità epatica e renale e per controllare che abbia abbastanza cellule nel sangue per ricevere Pemetrexed Pfizer. Il medico può decidere di modificare la dose o ritardare il trattamento a seconda delle sue condizioni generali e se l'esame del sangue (globuli bianchi e piastrine) risultasse essere non adeguato (troppo bassi). Inoltre, se sta ricevendo cisplatino, il medico si deve assicurare che lei sia adeguatamente idratato e che riceva un appropriato trattamento prima e dopo aver ricevuto cisplatino per prevenire il vomito.

Se è stato sottoposto o dovrà essere sottoposto a trattamento radiante, lo comunichi al medico, poiché con Pemetrexed Pfizer si può verificare una reazione precoce o ritardata dovuta al trattamento radiante.

Se è stato vaccinato recentemente, lo comunichi al medico, poiché con Pemetrexed Pfizer questo potrebbe causare degli effetti dannosi.

Se ha una malattia cardiaca o una storia di malattia cardiaca, lo comunichi al medico.

Se presenta un accumulo di liquidi intorno ai polmoni, il medico potrebbe decidere di rimuovere il liquido prima di somministrarle Pemetrexed Pfizer.

Bambini e adolescenti

Non vi è alcun rilevante uso di pemetrexed nella popolazione pediatrica.

Altri medicinali e Pemetrexed Pfizer

Informi il medico se sta assumendo un qualsiasi medicinale per il dolore o per un processo infiammatorio (tumefazione), come i medicinali chiamati "farmaci antinfiammatori non steroidei" (FANS), compresi i medicinali acquistati senza prescrizione medica (come l'ibuprofene). Ci sono molti tipi di FANS con diversa durata di attività. In base alla data prevista per l'infusione di pemetrexed e/o alla sua funzionalità renale, il medico dovrà consigliarla su quali medicine può assumere e quando può assumerle. Se non è sicuro, chiedi al medico o al farmacista se qualcuna delle sue medicine è un FANS.

Informi il medico o il farmacista ospedaliero se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza

Se è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico. L'uso di pemetrexed durante la gravidanza deve essere evitato. Il medico parlerà con lei sul potenziale rischio di assumere pemetrexed durante la gravidanza. Le donne devono utilizzare un metodo anticoncezionale efficace durante il trattamento con pemetrexed.

Allattamento

Se sta allattando, informi il medico. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con pemetrexed.

Fertilità

Si consiglia gli uomini di non concepire un figlio durante il trattamento con pemetrexed fino ai 6 mesi successivi e quindi di usare un contraccettivo efficace durante il trattamento con pemetrexed o fino ai 6 mesi successivi. Se desidera concepire un figlio durante il trattamento o nei 6 mesi successivi, chiedi consiglio al medico o al farmacista. Si consiglia di chiedere informazioni sulle modalità di conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Pemetrexed Pfizer può indurre stanchezza. Faccia attenzione quando guida un veicolo o utilizza macchinari.

3. Come prendere Pemetrexed Pfizer

La dose di Pemetrexed Pfizer è 500 mg per ogni metro quadro di superficie corporea. La sua altezza e il suo peso vengono misurati per calcolare la sua superficie corporea. Il medico userà questa superficie corporea per calcolare la dose giusta per lei. Questo dosaggio può essere aggiustato o il trattamento può essere ritardato a seconda dell'esame del sangue e delle sue condizioni generali. Un farmacista ospedaliero, un infermiere o un medico avrà miscelato la polvere di Pemetrexed Pfizer con acqua per preparazioni iniettabili e una soluzione di glucosio 5% per preparazioni iniettabili prima di somministrargliela.

Riceverà Pemetrexed Pfizer sempre per infusione in una vena. L'infusione durerà circa 10 minuti.

Uso in associazione con cisplatino

Il medico o il farmacista ospedaliero calcolerà la dose di cui ha bisogno in base alla sua altezza e al suo peso. Anche il cisplatino viene somministrato per infusione in una vena, circa 30 minuti dopo che l'infusione di Pemetrexed Pfizer è stata completata. L'infusione di cisplatino durerà circa 2 ore.

Di solito lei deve ricevere l'infusione una volta ogni 3 settimane.

Medicinali aggiuntivi

Corticosteroidi: il medico le prescriverà compresse di steroidi (equivalenti a 4 milligrammi di desametasone due volte al giorno) che dovrà assumere il giorno prima, il giorno stesso e il giorno dopo il trattamento con Pemetrexed Pfizer. Questo medicinale le viene dato per ridurre la frequenza e la gravità delle reazioni cutanee che possono verificarsi durante il trattamento antitumorale.

Integratore vitaminico: il medico le prescriverà acido folico (vitamina) o un prodotto multivitaminico contenente acido folico (350-1.000 microgrammi) per via orale che deve assumere una volta al giorno mentre è in trattamento con Pemetrexed Pfizer.

Deve assumerne almeno 5 dosi durante i sette giorni precedenti la prima dose di Pemetrexed Pfizer.

Deve continuare ad assumere l'acido folico per 21 giorni dopo l'ultima dose di Pemetrexed Pfizer.

Riceverà inoltre un'iniezione di vitamina B₁₂ (1.000 microgrammi) nella settimana prima della somministrazione di Pemetrexed Pfizer e poi circa ogni 9 settimane (corrispondenti a 3 cicli di trattamento con Pemetrexed Pfizer). La vitamina B₁₂ e l'acido folico le sono somministrati per ridurre i possibili effetti tossici del trattamento antitumorale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve immediatamente contattare il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- Febbre o infezione (comune): se ha una temperatura corporea di 38°C o più alta, sudorazione o altri segni di infezione (poiché potrebbe avere meno globuli bianchi del normale che è molto comune). L'infezione (sepsi) può essere grave e potrebbe portare alla morte.
- Se comincia ad avvertire dolore al torace (comune) o ad avere un aumento del battito cardiaco (non comune).
- Se ha dolore, arrossamento, gonfiore o ferite in bocca (molto comune).
- Reazione allergica: se sviluppa eruzione cutanea (molto comune)/sensazione di bruciore o formicolio (comune) oppure febbre (comune). Raramente, le reazioni cutanee possono essere gravi e potrebbero portare alla morte. Contatti il medico se compare una grave eruzione cutanea, o prurito, o si formano vesciche (sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi tossica epidermica).
- Se avverte stanchezza, si sente svenire, si sente mancare facilmente il respiro o è pallido (poiché potrebbe avere meno emoglobina del normale che è molto comune).

- Se presenta un sanguinamento dalle gengive, dal naso o dalla bocca o qualsiasi sanguinamento che non tende a cessare, urine di colorazione rossastra o leggermente rosa, lividi imprevisti (poiché potrebbe avere meno piastrine del normale che è molto comune).
- Se avverte una improvvisa mancanza di respiro, intenso dolore al torace o ha tosse con sangue nell'espettorato (non comune) (può indicare un coagulo di sangue nei vasi sanguigni polmonari).

Gli effetti indesiderati con pemetrexed possono comprendere:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

Basso numero di globuli bianchi
 Basso livello di emoglobina (anemia)
 Basso numero di piastrine
 Diarrea
 Vomito
 Dolore, arrossamento, gonfiore o ferite in bocca
 Nausea
 Perdita dell'appetito
 Affaticamento (stanchezza)
 Eruzione cutanea
 Perdita di capelli
 Costipazione
 Perdita della sensibilità
 Reni: esami del sangue anormali

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

Reazione allergica: eruzione cutanea/sensazione di bruciore o formicolio
 Infezione comprendente sepsi
 Febbre
 Disidratazione
 Insufficienza renale
 Irritazione della cute e prurito
 Dolore al torace
 Debolezza muscolare
 Congiuntivite (infiammazione degli occhi)
 Disturbi di stomaco
 Dolore all'addome
 Alterazione del gusto
 Fegato: esami del sangue anormali
 Aumentata lacrimazione
 Aumentata pigmentazione della pelle

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

Insufficienza renale acuta
 Aumento del battito cardiaco
 Infiammazione della parete interna dell'esofago si è manifestata con pemetrexed /trattamento radiante
 Colite (infiammazione della parete interna del colon che potrebbe associarsi a sanguinamento intestinale o rettale)
 Polmonite interstiziale (piccole cicatrici intorno agli alveoli polmonari)
 Edema (liquidi in eccesso nel tessuto corporeo, che causano gonfiore). Alcuni pazienti hanno avuto un attacco cardiaco, un accidente cerebrovascolare, anche di lieve entità, durante il trattamento con pemetrexed, di solito in associazione con un'altra terapia antitumorale
 Pancitopenia – bassa conta combinata di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine
 Una polmonite atipica (piccole cicatrici intorno agli alveoli polmonari, da correlarsi alla radioterapia) potrebbe manifestarsi in pazienti sottoposti a trattamento radiante prima, durante o dopo l'infusione di pemetrexed

Sono stati riportati dolore alle estremità, bassa temperatura corporea e alterazione del colorito cutaneo
Coaguli di sangue nei vasi sanguigni polmonari (embolia polmonare)

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Fenomeni di recall da radiazioni (eruzione cutanea simile ad una grave scottatura solare), che possono presentarsi a carico delle zone della cute precedentemente esposte a radioterapia da giorni ad anni dopo l'irradiazione.

Formazione di bolle (malattie della cute che causano vescicole) - che includono la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica.

Anemia emolitica (anemia dovuta a distruzione dei globuli rossi).

Epatite (infiammazione del fegato).

Shock anafilattico (grave reazione allergica).

Non nota: la frequenza non può essere stabilita dai dati disponibili

Gonfiore degli arti inferiori con dolore e rossore

Produzione di urina aumentata

Sete e aumentato consumo d'acqua

Ipernatremia (elevati livelli di sodio nel sangue)

Infiammazione della pelle, soprattutto degli arti inferiori con gonfiore, dolore e rossore

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pemetrexed Pfizer

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'imballaggio esterno e sull'etichetta dopo l'abbreviazione Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Il flaconcino da 100 mg deve essere conservato a una temperatura inferiore a 30°C.

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Il flaconcino da 500 mg non richiede speciali condizioni di conservazione.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Il flaconcino da 1.000 mg non richiede speciali condizioni di conservazione.

Soluzioni ricostituite e per infusione: se preparato come indicato, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura refrigerata (tra 2°C e 8°C) e a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

La soluzione ricostituita è chiara e ha una colorazione variabile da incolore a giallo o giallo-verde senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Prima della somministrazione, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

Questo medicinale è esclusivamente monouso, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita in conformità ai requisiti di legge locali.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pemetrexed Pfizer

Il principio attivo è pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione: Ogni flaconcino contiene 100 milligrammi di pemetrexed (come pemetrexed ditrometamina).

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione: Ogni flaconcino contiene 500 milligrammi di pemetrexed (come pemetrexed ditrometamina).

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione: Ogni flaconcino contiene 1.000 milligrammi di pemetrexed (come pemetrexed ditrometamina).

Dopo ricostituzione, la soluzione contiene 25 mg/ml di pemetrexed. Prima della somministrazione è necessaria un'ulteriore diluizione da parte del personale sanitario.

L'altro componente è il mannitolo.

Descrizione dell'aspetto di Pemetrexed Pfizer e contenuto della confezione

Pemetrexed Pfizer è una polvere per concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino di vetro. E' una polvere liofilizzata di colore variabile da bianco a giallo chiaro o giallo-verde.

Ogni confezione contiene un flaconcino da 100 mg, 500 mg o 1.000 mg di pemetrexed (come pemetrexed ditrometamina).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

Produttore

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Regno Unito

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0) 800 8535555

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0) 1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/172

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IT
Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

UK
Hospira UK Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Altre fonti d'informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue della EU/EEA sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali .

Le informazioni che seguono sono destinate esclusivamente ai medici o operatori sanitari:

Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e per lo smaltimento

1. Durante la ricostituzione e l'ulteriore diluizione del pemetrexed per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.
2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di Pemetrexed Pfizer necessari. Ogni flaconcino contiene un eccesso di pemetrexed per facilitare l'erogazione della quantità indicata in etichetta.
3. Pemetrexed Pfizer deve essere ricostituito con acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

Pemetrexed Pfizer flaconcino da 100 mg:
Ricostituire ogni flaconcino da 100 mg con 4,2 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer flaconcino da 500 mg:
Ricostituire ogni flaconcino da 500 mg con 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed.

Pemetrexed Pfizer flaconcino da 1.000 mg:
Ricostituire ogni flaconcino da 1.000 mg con 40 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed.

Agitare con delicatezza ogni flaconcino finché la polvere non è completamente solubilizzata. La soluzione così ottenuta è chiara e ha una colorazione variabile da incolore a giallo o giallo-verde senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è tra 5,7 e 7,7. **E' necessaria un'ulteriore diluizione.**

4. Pemetrexed Pfizer deve essere ulteriormente diluito solo con una soluzione di glucosio 5%, senza conservanti. L'appropriato volume di soluzione ricostituita di pemetrexed deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con una soluzione di glucosio 5% per preparazioni iniettabili, senza conservanti, e somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti.

5. Le soluzioni d'infusione di pemetrexed preparate come sopra indicato sono compatibili con sacche per infusione e set per la somministrazione rivestiti in polivinilcloruro e poliolefine.

Pemetrexed è incompatibile con i diluenti che contengono calcio, compresi Ringer lattato per preparazioni iniettabili e Ringer per preparazioni iniettabili.

6. Prima della somministrazione, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

7. Le soluzioni di pemetrexed sono esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Precauzioni per la preparazione e la somministrazione: Come con altri agenti antitumorali potenzialmente tossici, deve essere usata cautela nel maneggiare e preparare le soluzioni per l'infusione di pemetrexed. E' raccomandato l'uso dei guanti. Se una soluzione di pemetrexed entra in contatto con la cute, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se le soluzioni di pemetrexed entrano in contatto con mucose, lavare accuratamente con acqua. Il pemetrexed non è vescicante. Non esiste un antidoto specifico per lo stravasamento di pemetrexed. Sono stati riportati alcuni casi di stravasamento di pemetrexed che non sono stati considerati come gravi dallo sperimentatore. Lo stravasamento deve essere gestito secondo le procedure standard come per altri agenti non vescicanti.

Medicinale non più autorizzato