

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Armisarte 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 25 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino con 4 mL di concentrato contiene 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino con 20 mL di concentrato contiene 500 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino con 34 mL di concentrato contiene 850 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino con 40 mL di concentrato contiene 1000 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla o gialla-verde.

Il pH è tra 7,0 e 8,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mesotelioma pleurico maligno

Pemetrexed in associazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Pemetrexed in associazione con cisplatino è indicato come prima linea di trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose (vedere paragrafo 5.1).

Pemetrexed è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino (vedere paragrafo 5.1).

Pemetrexed è indicato in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pemetrexed deve essere somministrato solamente sotto la supervisione di un medico qualificato per l'uso della chemioterapia antitumorale.

Pemetrexed in associazione con cisplatino

La dose raccomandata di pemetrexed è di 500 mg/m² di superficie corporea da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose di cisplatino raccomandata è di 75 mg/m² di superficie corporea da somministrare per infusione in 2 ore, circa 30 minuti dopo aver completato l'infusione di pemetrexed il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. I pazienti devono ricevere un adeguato trattamento antiemetico e un'appropriate idratazione prima e/o dopo aver ricevuto cisplatino (vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del cisplatino per le specifiche raccomandazioni sulla somministrazione).

Pemetrexed in monoterapia

Nei pazienti trattati per il carcinoma polmonare non a piccole cellule dopo una precedente chemioterapia, la dose raccomandata di pemetrexed è di 500 mg/m² di superficie corporea, da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni.

Schema di premedicazione

Per ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni cutanee, deve essere somministrato un corticosteroide il giorno precedente, il giorno stesso e il giorno successivo alla somministrazione di pemetrexed. Il corticosteroide deve essere equivalente a 4 mg di desametasone somministrato per via orale due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Per ridurre la tossicità, i pazienti trattati con pemetrexed devono inoltre ricevere un'integrazione vitaminica (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono assumere giornalmente per via orale acido folico o un prodotto multivitaminico contenente acido folico (350-1000 microgrammi). Almeno cinque dosi di acido folico devono essere assunte nei sette giorni che precedono la prima dose di pemetrexed e l'integrazione deve continuare durante l'intero periodo di terapia e per 21 giorni dopo l'ultima dose di pemetrexed. I pazienti devono inoltre ricevere un'iniezione intramuscolare di vitamina B₁₂ (1000 microgrammi) nella settimana precedente la prima dose di pemetrexed e successivamente una volta ogni tre cicli. Le successive iniezioni di vitamina B₁₂ possono essere somministrate lo stesso giorno di pemetrexed.

Monitoraggio

I pazienti che ricevono pemetrexed devono essere sottoposti prima di ogni somministrazione ad un controllo con un esame ematologico completo, comprendente la conta leucocitaria con formula (WCC) e la conta piastrinica. Prima della somministrazione di ogni chemioterapia devono essere effettuati gli esami chimici ematologici per valutare la funzionalità renale ed epatica. Prima di iniziare un ciclo di chemioterapia, è necessario che i pazienti abbiano i seguenti valori: la conta totale dei neutrofili (ANC) deve essere ≥ 1.500 cellule/mm³ e le piastrine devono essere ≥ 100.000 cellule/mm³. La clearance della creatinina deve essere ≥ 45 ml/min.

La bilirubina totale deve essere $\leq 1,5$ volte il limite superiore del valore normale. La fosfatasi alcalina (AP), l'aspartato aminotransferasi (AST o SGOT) e l'alanina aminotransferasi (ALT o SGPT) devono essere ≤ 3 volte il limite superiore del valore normale. Fosfatasi alcalina, AST e ALT ≤ 5 volte il limite superiore del valore normale sono accettabili se il fegato è sede di metastasi.

Aggiustamenti della dose

Gli aggiustamenti della dose all'inizio di un ciclo successivo devono essere effettuati in base alla conta ematologica al nadir o al massimo grado di tossicità non-ematologica osservato durante il precedente ciclo di terapia. Il trattamento può essere ritardato per consentire un periodo sufficiente di recupero. Una volta che i pazienti si sono ristabiliti, devono essere sottoposti di nuovo al trattamento secondo le

linee guida indicate nelle Tabelle 1, 2 e 3 che sono applicabili per pemetrexed usato come singolo farmaco o in associazione con cisplatino.

TABELLA 1 – Tabella di variazione della dose per pemetrexed (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Tossicità ematologica	
ANC al nadir < 500/mm ³ e piastrine al nadir ≥ 50.000 /mm ³	75% della dose precedente (sia pemetrexed che cisplatino).
Piastrine al nadir < 50.000/mm ³ indipendentemente dall'ANC al nadir	75% della dose precedente (sia pemetrexed che cisplatino).
Piastrine al nadir < 50.000/mm ³ associato a sanguinamento ^a , indipendentemente dall'ANC al nadir	50% della dose precedente (sia pemetrexed che cisplatino).

^aSanguinamento ≥ di Grado 2 in accordo con i National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) (v2.0; NCI 1998)

Se i pazienti sviluppano tossicità non-ematologiche ≥ al grado 3 (neurotossicità esclusa), pemetrexed deve essere sospeso fino a quando non ritorna un valore inferiore o uguale a quello che il paziente aveva prima della terapia. Il trattamento deve essere ricominciato secondo le linee guida indicate nella Tabella 2.

TABELLA 2 – Tabella di variazione della dose per pemetrexed (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Tossicità non-ematologica ^{a, b}		
	Dose di pemetrexed (mg/m²)	Dose di cisplatino (mg/m²)
Qualsiasi tossicità di grado 3 o 4 eccetto mucosite.	75% della dose precedente	75% della dose precedente
Qualsiasi diarrea che ha richiesto ospedalizzazione (indipendentemente dal grado) o diarrea di grado 3 o 4.	75% della dose precedente	75% della dose precedente
Mucosite di grado 3 o 4.	50% della dose precedente	100 % della dose precedente

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

^b Neurotossicità esclusa

In caso di neurotossicità, l'aggiustamento della dose raccomandata per pemetrexed e cisplatino è descritta nella Tabella 3. I pazienti devono interrompere la terapia se viene osservata neurotossicità di grado 3 o 4.

TABELLA 3 –Variazione della dose per pemetrexed (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Neurotossicità		
Grado CTC^a	Dose di pemetrexed (mg/m²)	Dose di Cisplatino (mg/m²)
0 – 1	100% della dose precedente	100% della dose precedente
2	100% della dose precedente	50% della dose precedente

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

Il trattamento con pemetrexed deve essere interrotto se un paziente manifesta una qualsiasi tossicità ematologica o non-ematologica di grado 3 o 4 dopo 2 riduzioni della dose o immediatamente se viene osservata neurotossicità di grado 3 o 4.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi clinici, non c'è stata evidenza che pazienti di 65 anni o più siano ad aumentato rischio per le reazioni avverse rispetto ai pazienti più giovani di 65 anni. Non sono necessarie riduzioni della dose oltre a quelle raccomandate per tutti i pazienti.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di pemetrexed nella popolazione pediatrica con mesotelioma pleurico maligno e con carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Pazienti con compromissione renale (formula standard di cockcroft e gault oppure metodo per il calcolo della filtrazione glomerulare misurata con Tc99m-DPTA)

Pemetrexed viene principalmente eliminato immutato per escrezione renale. Negli studi clinici, pazienti con clearance della creatinina ≥ 45 ml/min non hanno richiesto aggiustamenti del dosaggio oltre a quelli raccomandati per tutti i pazienti. Non esistono dati sufficienti sull'uso di pemetrexed in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 45 ml/min; pertanto l'uso di pemetrexed non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono state identificate relazioni tra la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirubina totale e la farmacocinetica del pemetrexed. Tuttavia non sono stati specificatamente studiati pazienti con compromissione epatica, come quelli con bilirubina $\geq 1,5$ volte il limite superiore del valore normale e/o con aminotransferasi $\geq 3,0$ volte il limite superiore del valore normale (in assenza di metastasi epatica) o $\geq 5,0$ volte il limite superiore del valore normale (in presenza di metastasi epatica).

Modo di somministrazione

Armisarte è per uso endovenoso. Deve essere somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni.

Per le precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione di pemetrexed e per le istruzioni sulla diluizione di Armisarte prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Uso contemporaneo del vaccino per la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il pemetrexed può sopprimere la funzione del midollo osseo come evidenziato dalla neutropenia, trombocitopenia e anemia (o pancitopenia) (vedere paragrafo 4.8). La mielosoppressione è di solito la tossicità dose limitante. I pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda la mielosoppressione durante la terapia e il pemetrexed non deve essere somministrato ai pazienti finché la conta totale dei neutrofili (ANC) non ritorna ≥ 1500 cellule/mm³ e la conta piastrinica ≥ 100.000 cellule/mm³. Le riduzioni di dose per i cicli successivi sono in base all'ANC al nadir, alla conta piastrinica e al massimo grado di tossicità non-ematologica osservato durante il precedente ciclo di terapia (vedere paragrafo 4.2).

Quando è stato somministrato un pretrattamento con acido folico e vitamina B₁₂ sono state riportate una tossicità inferiore e una riduzione delle tossicità non-ematologica ed ematologica di grado 3/4, quali neutropenia, neutropenia febbrile e infezione con neutropenia di grado 3/4. Pertanto a tutti i

pazienti trattati con pemetrexed devono essere date istruzioni per prendere acido folico e vitamina B₁₂ come misura profilattica per ridurre la tossicità correlata al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee sono state riportate in pazienti non pretrattati con un corticosteroide. Il pretrattamento con desametasone (o farmaco equivalente) può ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni cutanee (vedere paragrafo 4.2).

È stato studiato un numero insufficiente di pazienti con clearance della creatinina inferiore a 45 ml/min. Pertanto l'uso di pemetrexed in pazienti con clearance della creatinina < 45 ml/min non è consigliato (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min) devono evitare di assumere medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS) come ibuprofene e acido acetilsalicilico (> 1,3 g/die) nei 2 giorni precedenti, il giorno stesso e nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata idonei alla terapia con pemetrexed i FANS con lunga emivita di eliminazione devono essere interrotti almeno nei 5 giorni precedenti, il giorno stesso e almeno nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.5).

Gravi eventi renali, compresa l'insufficienza renale acuta, sono stati riportati con pemetrexed da solo o in associazione con altri agenti chemioterapici. La maggior parte dei pazienti in cui questi eventi si sono verificati presentava fattori di rischio per lo sviluppo di eventi renali tra cui disidratazione, preesistente ipertensione o diabete. Nella fase successiva all'immissione in commercio sono stati segnalati diabete insipido nefrogenico e necrosi tubulare renale durante il trattamento con pemetrexed in monoterapia o in associazione ad altri agenti chemioterapici. La maggior parte di questi eventi si è risolta dopo la sospensione di pemetrexed. I pazienti devono essere periodicamente monitorati in relazione a necrosi tubulare acuta, funzione renale ridotta e segni e sintomi di diabete insipido nefrogenico (ad esempio ipernatriemia).

L'effetto sul pemetrexed dell'accumulo di liquidi nel terzo spazio, quali versamento pleurico o ascite, non è definito completamente. Uno studio di fase 2 con pemetrexed in 31 pazienti con tumore solido con accumulo stabile di liquidi nel terzo spazio non ha mostrato alcuna differenza nelle concentrazioni o clearance plasmatiche di pemetrexed, normalizzate per la dose, quando confrontate con pazienti senza raccolte di liquidi nel terzo spazio. Di conseguenza, prima del trattamento con pemetrexed deve essere preso in considerazione il drenaggio della raccolta di liquidi nel terzo spazio, anche se potrebbe non essere necessario.

È stata osservata grave disidratazione a seguito della tossicità gastrointestinale di pemetrexed somministrato in associazione con cisplatino. Pertanto, i pazienti devono ricevere un adeguato trattamento antiemetico e un'appropriate idratazione prima e/o dopo aver ricevuto il trattamento.

Gravi eventi cardiovascolari, compreso infarto del miocardio, ed eventi cerebrovascolari sono stati riportati non frequentemente nel corso degli 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 (vedere paragrafo 4.8).

L'immunodepressione è comune nei pazienti con neoplasia. Di conseguenza, l'uso contemporaneo di vaccini vivi attenuati non è consigliato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Il pemetrexed può avere effetti dannosi a livello genetico. Ai maschi sessualmente maturi si consiglia di non procreare durante il trattamento e nei 3 mesi successivi. Si raccomandano misure contraccettive o l'astinenza. A seguito della possibilità che il trattamento con pemetrexed causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di conservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento.

Le donne in età fertile devono fare uso di un metodo anticoncezionale efficace durante il trattamento con pemetrexed e per i 6 mesi successivi al completamento del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Casi di polmonite attinica sono stati riscontrati in pazienti sottoposti a trattamento radiante prima, durante o dopo l'infusione di pemetrexed. Deve essere posta particolare attenzione a questi pazienti, così come all'uso di altri agenti radiosensibilizzanti.

Casi di "fenomeno di recall da radiazioni" sono stati riportati in pazienti che sono stati trattati con radioterapia nelle settimane o negli anni precedenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il pemetrexed è principalmente eliminato immodificato a livello renale per secrezione tubulare e in misura minore per filtrazione glomerulare. La somministrazione contemporanea di principi attivi nefrotossici (per es. aminoglicosidi, diuretici dell'ansa, composti con platino, ciclosporina) potrebbe potenzialmente determinare una clearance ritardata del pemetrexed. Questa associazione deve essere usata con cautela. Se necessario, la clearance della creatinina deve essere monitorata attentamente.

La somministrazione contemporanea di pemetrexed con inibitori del trasportatore degli anioni organici OAT3 (*organic anion transporter 3*, OAT3) (per es. probenecid, penicillina, inibitori di pompa protonica (IPP)) determina una clearance ritardata del pemetrexed. E' consigliata cautela nell'impiego di queste sostanze in associazione con pemetrexed.

In pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min), dosi elevate di medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, come ibuprofene a dosi > 1600 mg/die) ed acido acetilsalicilico ad alte dosi ($\geq 1,3$ g/die) possono ridurre l'eliminazione del pemetrexed e di conseguenza aumentare il verificarsi delle reazioni avverse al pemetrexed. Pertanto, si consiglia cautela nel somministrare dosi più elevate di FANS o acido acetilsalicilico ad alte dosi contemporaneamente a pemetrexed a pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min).

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderato (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min) la somministrazione contemporanea di pemetrexed con FANS (per es. ibuprofene) o acido acetilsalicilico a dose più alta deve essere evitata nei 2 giorni precedenti, il giorno stesso e nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.4).

In assenza di dati relativi alla potenziale interazione con i FANS ad emivita più lunga, come piroxicam o rofecoxib, la somministrazione contemporanea con pemetrexed in pazienti con compromissione renale da moderato a grave deve essere interrotta almeno nei 5 giorni precedenti, il giorno stesso e almeno nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.4). Se è necessaria la somministrazione contemporanea di FANS, i pazienti devono essere strettamente monitorati per la tossicità, soprattutto mielosoppressione e tossicità gastrointestinale.

Il pemetrexed subisce un limitato metabolismo epatico. I risultati degli studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il pemetrexed non avrebbe causato un'inibizione clinicamente significativa della clearance metabolica dei principi attivi metabolizzati dai citocromi CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e CYP1A2.

Interazioni comuni a tutti i citotossici

A causa dell'aumentato rischio di trombosi nei pazienti con tumore, è frequente l'uso di una terapia anticoagulante. Se viene deciso di trattare il paziente con anticoagulanti orali, l'elevata variabilità intraindividuale della coagulazione nel corso delle malattie e la possibilità di interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia antitumorale richiede una maggior frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

Uso contemporaneo controindicato: Vaccino per la febbre gialla: rischio di malattia generalizzata da vaccino ad esito fatale (vedere paragrafo 4.3).

Uso contemporaneo non consigliato: Vaccini vivi attenuati (eccetto il vaccino per la febbre gialla, per il quale l'uso contemporaneo è controindicato): rischio di malattia sistemica, eventualmente con esito

fatale. Il rischio è maggiore nei pazienti che sono già immunodepressi a causa della malattia sottostante. Usare un vaccino inattivato quando esiste (poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Pemetrexed può avere effetti geneticamente dannosi. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento con pemetrexed e per i 6 mesi successivi al completamento del trattamento.

Agli uomini sessualmente maturi è consigliato di utilizzare misure contraccettive efficaci e di non procreare durante il trattamento e nei 3 mesi successivi.

Gravidanza

Non esistono dati sull'uso del pemetrexed in donne in gravidanza, ma il pemetrexed come altri anti-metaboliti si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza. Studi su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il pemetrexed non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità, dopo un'attenta valutazione dei bisogni della madre e del rischio per il feto (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se il pemetrexed venga secreto nel latte umano e non possono essere escluse reazioni avverse nei bambini allattati al seno. L'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con pemetrexed (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

A seguito della possibilità che il trattamento con pemetrexed causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di conservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pemetrexed non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato tuttavia riportato che pemetrexed causa affaticamento. Pertanto, se questo evento si verifica, i pazienti devono essere messi in guardia per quanto riguarda la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati correlati a pemetrexed, quando usato in monoterapia o in associazione, sono la soppressione della funzione del midollo osseo che si manifesta con anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, e tossicità gastrointestinali che si manifestano con anoressia, nausea, vomito, diarrea, stipsi, faringite, mucosite e stomatite. Altri effetti indesiderabili includono tossicità renale, aumento delle aminotransferasi, alopecia, affaticamento, disidratazione, eruzione cutanea, infezione/sepsi e neuropatia. Eventi osservati raramente includono la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 4 elenca gli eventi avversi al farmaco indipendentemente dalla causalità, associati a pemetrexed usato in monoterapia o in terapia combinata con cisplatino, provenienti da studi pivotal registrativi (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN e PARAMOUNT) e dal periodo post-marketing.

Le ADRs (reazioni avverse al farmaco) sono elencate in base alla classificazione secondo MedDRA per sistemi e organi. Per la classificazione della frequenza è stata usata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro. ($< 1/10.000$) e non noto (che non può essere stimato dai dati disponibili).

Tabella 4. Frequenza di eventi avversi al farmaco di tutti i gradi indipendentemente dalla causalità dagli studi registrativi pivotal: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed e cisplatino verso gemcitabina e cisplatino), JMCH (pemetrexed più cisplatino verso cisplatino), JMEN e PARAMOUNT (pemetrexed più migliore terapia di supporto verso placebo più migliore terapia di supporto) e dal periodo post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto raro	Non noto
Infezioni e infestazioni	Infezione ^a Faringite	Sepsi ^b			Dermoipodermite	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia Leucopenia Diminuzione dell'emoglobina	Neutropenia febbrile Diminuzione della conta piastrinica	Pancitopenia	Anemia emolitica autoimmune		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Shock anafilattico		
Patologie del metabolismo e della nutrizione		Deidratazione				
Patologie del sistema nervoso		Disturbi del gusto Neuropatia motoria periferica Neuropatia sensitiva periferica	Accidente cerebrovascolare Ictus ischemico Emorragia intracranica			

		Vertigini				
Patologie dell'occhio		Congiuntivite Occhio secco Aumento della lacrimazione Cheratocongiuntivite secca Edema della palpebra Malattia della superficie oculare				
Patologie cardiache		Disturbi cardiaci Aritmia	Angina Infarto cardiaco Malattia coronarica Aritmia sopraventricolare			
Patologie vascolari			Ischemia periferica ^c			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Embolia Polmonare Polmonite interstiziale ^{bd}			
Patologie gastrointestinali	Stomatite Anoressia Vomito Diarrea Nausea	Dispepsia Costipazione Dolore addominale	Emorragia Rettale Emorragia gastrointestinale Perforazione intestinale Esofagite Colite ^e			
Patologie epatobiliari		Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi		Epatite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash Esfoliazione della pelle	Iperpigmentazione Prurito Eritema multiforme Alopecia Orticaria		Eritema	Sindrome di Stevens-Johnson ^b Necrolisi epidermica tossica ^b Pemfigoide Dermatite bollosa Epidermolisi bollosa acquisita	

					Edema eritematoso ^f Pseudocellulite Dermatite Eczema Prurigo	
Patologie renali e urinarie	Diminuzione della clearance della creatinina Aumento della creatinina ematica ^e	Insufficienza renale Diminuzione del grado di filtrazione glomerulare				Diabete insipido nefrogenico Necrosi tubulare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Piressia Dolore Edema Dolore polmonare Infiammazione della mucosa				
Esami diagnostici		Aumento della gamma glutamil transferasi				
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Esofagite da radiazioni Polmonite da radiazioni	Fenomeno di richiamo		

^a con o senza neutropenia

^b in alcuni casi fatale

^c alcune volte porta alla necrosi delle estremità

^d con insufficienza respiratoria

^e osservato solo in combinazione con cisplatino

^f principalmente degli arti inferiori

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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: 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 reductasi (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-poliglutamato 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 principio attivo nelle cellule maligne.

L'Agenzia Europea per i 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).

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:

Tabella 5. 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) (95 % CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 - 11,9)
Log Rank p-value*	0,020		0,051	
Tempo della progressione tumorale mediano (mesi) (95 % CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank p-value*	0,001		0,008	
Tempo al fallimento del trattamento (mesi) (95 % CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank p-value*	0,001		0,001	
Percentuale di risposta globale** (95 % CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 - 26,6)
Fisher's exact p-value*	< 0,001		< 0,001	

Abbreviazione: CI = intervallo di confidenza

* p-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)

È 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 farmaco 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 corretto=0,78; 95 % CI=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 % CI=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).

Tabella 6. Efficacia di pemetrexed vs docetaxel in NSCLC - ITT population

	Pemetrexed	Docetaxel
Sopravvivenza (mesi)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI per mediana	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 % CI 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 (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tempo al fallimento del trattamento (TTTF – mesi)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Risposta (n: valutabili per risposta)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Percentuale di risposta (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ Stabilità di malattia (%)	45,8	46,4

Abbreviazioni: CI = 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 (hazard ratio corretto 0,94; 95 % CI=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 corretto 1,04; 95 % CI 0,94 – 1,15), ed il tasso di risposte obiettive era del 30,6 % (95 % CI=27,3 – 33,9) per pemetrexed più cisplatino rispetto a 28,2 % (95 % CI=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.

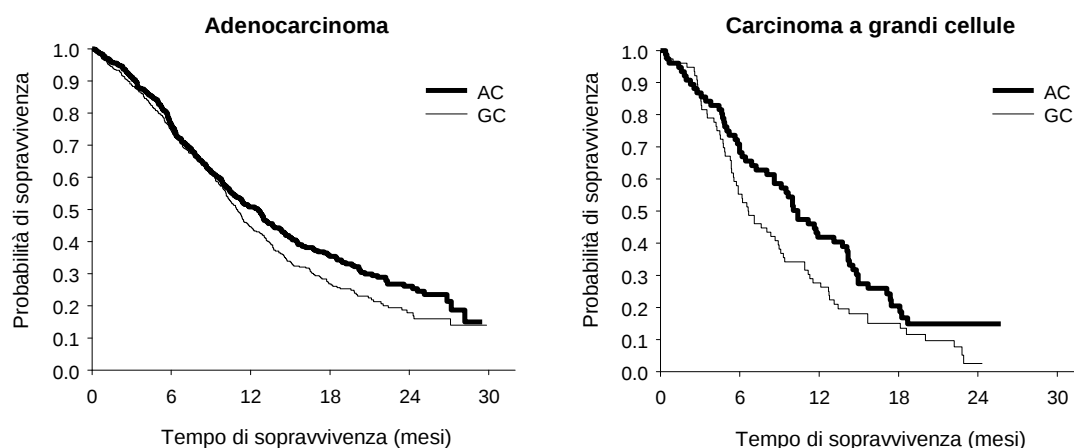
Tabella 7. Efficacia di pemetrexed + cisplatino vs. gemcitabina + cisplatino come trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule
Popolazione ITT e sottogruppi istologici

Popolazione ITT e sottogruppi istologici	Sopravvivenza globale media in mesi (95 % CI)				Hazard ratio (HR) corretto (95 % CI)	Superiorità p-value
	Pemetrexed + cisplatino		Gemcitabina + cisplatino			
Popolazione 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
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: CI = intervallo di confidenza; ITT = intent-to-treat; N = dimensione della popolazione globale.

^aStatisticamente 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 farmaco 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.

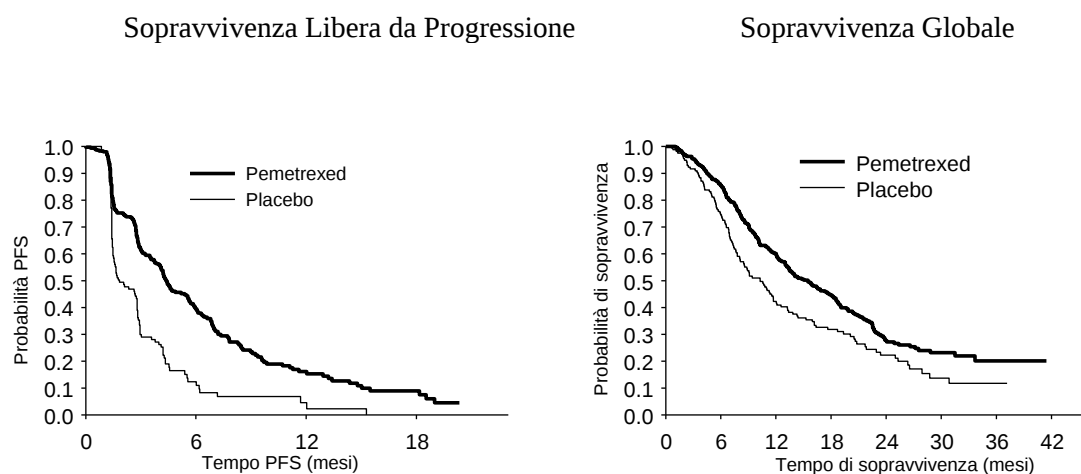
Lo studio ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento della PFS nel braccio pemetrexed rispetto al braccio placebo (n=581, popolazione revisionata indipendentemente; mediana di 4,0 mesi e 2,0 mesi, rispettivamente) (hazard ratio=0,60, 95% CI=0,49-0,73, $p < 0,00001$). La revisione 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% CI=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% CI=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% CI=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% CI=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.

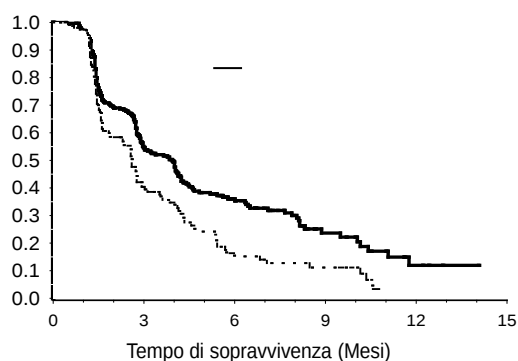
Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento statisticamente significativo della PFS nel braccio pemetrexed rispetto al braccio placebo (n=472, popolazione sottoposta a revisione indipendente; mediana di 3,9 mesi e 2,6 mesi, rispettivamente) (hazard ratio=0,64, 95% CI=0,51-0,81, 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% CI=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% CI=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 d'induzione, performance status secondo la scala ECOG, status di fumatore, genere,

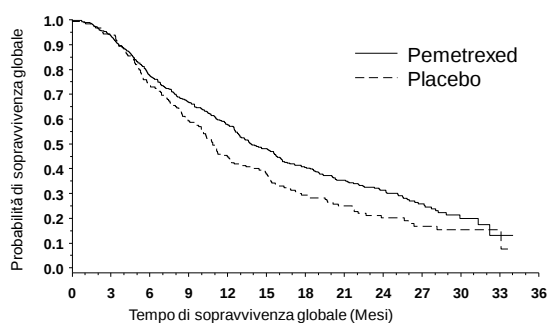
istologia ed età), e simile a quello osservato nell'analisi complessiva della sopravvivenza globale (OS) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS). I tassi di sopravvivenza ad 1 e 2 anni per i pazienti trattati con pemetrexed sono risultati rispettivamente 58% e 32% rispetto a 45% e 21% per 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 %CI=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)

Sopravvivenza libera da progressione



Sopravvivenza Globale



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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del pemetrexed come singolo farmaco 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 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

Trometamolo (per la correzione del pH)

Acido citrico

Metionina

Acqua per soluzioni iniettabili

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.

Armisarte contiene trometamolo come eccipiente. Trometamolo è incompatibile con cisplatino, in quanto porta alla degradazione del cisplatino.

Le linee di somministrazione endovenosa devono essere lavate dopo la somministrazione di Armisarte.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

18 mesi.

Periodo di validità dopo prima apertura del flaconcino

Flaconcino da 4 ml (100 mg/4 ml)

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 7 giorni a 2 °C-8 °C.

Flaconcini da 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) e 40 ml (1.000 mg/40 ml)

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 14 giorni a 2 °C-8 °C.

È possibile perforare il tappo di gomma e prelevare il contenuto di un flaconcino per un massimo di due volte.

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni per infusione di pemetrexed è stata dimostrata in soluzione di glucosio al 5% e in soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% per 24 ore a temperatura ambiente e per 7 giorni a temperatura refrigerata.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 24 ore a 2 °C-8 °C, salvo che l'apertura/la diluizione siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare refrigerato (2 °C-8 °C)

Non congelare.

Tenere i flaconcini nel contenitore esterno per proteggere dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente di (Tipo I) con tappo di tipo Idi gomma (bromo butile) e cappuccio di alluminio con disco in polipropilene. I flaconcini possono o meno essere inseriti in una custodia protettiva.

Formato delle confezioni

1 flaconcino x 4 ml (100 mg/4 ml)

1 flaconcino x 20 ml (500 mg/20 ml)

1 flaconcino x 34 ml (850 mg/34 ml)

1 flaconcino x 40 ml (1000 mg/40 ml)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Durante la diluizione del pemetrexed per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.
2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di Armisarte necessari.
3. Armisarte deve essere diluito soltanto in una soluzione di glucosio al 5 % o in una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%, senza conservanti. Il volume appropriato di concentrato di pemetrexed deve essere diluito a 100 ml con una soluzione di glucosio al 5 % o con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti.
4. 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.
5. Prima della somministrazione, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata la presenza di particelle.
6. È possibile perforare il tappo di gomma e prelevare il contenuto di un flaconcino per un massimo di due volte. Il medicinale non utilizzato rimanente nel flaconcino che abbia superato il periodo di validità durante l'uso e 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. È 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 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 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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 gennaio 2016
Data del rinnovo più recente: 13 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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

PLIVA CROATIA Ltd.

10000 Zagreb

Prilaz baruna Filipovića 25

Croazia

Actavis Italy S.p.A.

Via Pasteur 10

20014 Nerviano (Milano)

Italia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd.

011171 Bucharest

Romania

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 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 per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i 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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Non pertinente.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Armisarte 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed

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

Ogni ml di concentrato contiene 25 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino da 4 ml contiene 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 500 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino da 34 ml contiene 850 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino da 40 ml contiene 1000 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: trometamolo, acido citrico, metionina ed acqua per soluzioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

flaconcino 4 ml

flaconcino 20 ml

flaconcino 34 ml

flaconcino 40 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo la diluizione.

Deve essere diluito in una soluzione di glucosio al 5% o in una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare refrigerato.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella confezione esterna per proteggere dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1063/001 4 ml vial
EU/1/15/1063/002 20 ml vial
EU/1/15/1063/004 34 ml vial
EU/1/15/1063/003 40 ml vial

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

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

Giustificazione per non apporre il 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

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTO PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Armisarte 25 mg/ml concentrato sterile
pemetrexed
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg/4 ml

6. ALTRO

Citotossico

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTO PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Armisarte 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. ALTRO

Citotossico

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Armisarte 25 mg/ml 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 qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- 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. Cos'è Armisarte e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Armisarte
3. Come prendere Armisarte
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Armisarte
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Armisarte e a cosa serve

Armisarte è un medicinale usato nel trattamento dei tumori. Contiene il principio attivo pemetrexed. Pemetrexed appartiene ad un gruppo di medicinali detti analoghi dell'acido folico e interrompe i processi essenziali per la divisione cellulare.

Armisarte è somministrato in associazione con cisplatino, un altro farmaco 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 Armisarte, in associazione con il cisplatino, viene somministrato per la terapia di prima linea in pazienti affetti da tumore polmonare in stadio avanzato.

Armisarte 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 Armisarte 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 Armisarte

Non prenda Armisarte

- se è allergico 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 Armisarte.
- 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 ricevere Armisarte.

Se ha o ha avuto problemi ai reni, lo riferisca al medico o al farmacista ospedaliero perché potrebbe non poter ricevere Armisarte.

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 Armisarte. 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 Armisarte si può verificare una reazione precoce o ritardata dovuta al trattamento radiante.

Se è stato vaccinato recentemente, lo comunichi al medico, poiché con Armisarte 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 Armisarte.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini ed adolescenti poiché non ci sono esperienze nei bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età.

Altri medicinali e Armisarte

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale compresi medicinali per il dolore o per un processo infiammatorio (tumefazione), come i medicinali chiamati “medicinali 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 Armisarte 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 se sta assumendo medicinali chiamati inibitori di pompa protonica (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo) usati per trattare bruciore di stomaco e rigurgito acido.

Come altri medicinali chemioterapici, Armisarte non è raccomandato insieme a vaccini vivi attenuati. Quando possibile devono essere usati vaccini inattivi.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, **informi il medico**. L'uso di Armisarte durante la gravidanza deve essere evitato. Il medico parlerà con lei sul potenziale rischio di assumere Armisarte durante la gravidanza. Le donne devono utilizzare un metodo anticoncezionale efficace durante il trattamento con Armisarte e per i 6 mesi dopo aver ricevuto l'ultima dose.

Allattamento

Se sta allattando, informi il medico.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Armisarte.

Fertilità

Si consiglia agli uomini di non concepire un figlio durante il trattamento con Armisarte fino ai 3 mesi successivi e quindi di usare un contraccettivo efficace durante il trattamento con Armisarte e fino ai 3 mesi successivi. Se desidera concepire un figlio durante il trattamento o nei 3 mesi successivi, chiedi consiglio al medico o al farmacista. Armisarte può avere effetto sulla sua capacità di avere figli. Parli con il suo medico per avere consigli sulle modalità di conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

3. Come prendere Armisarte

Armisarte 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione le sarà sempre somministrato da un operatore sanitario. La dose di Armisarte 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 il concentrato di Armisarte con una soluzione di glucosio al 5% per preparazioni iniettabili o con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili prima di somministrargliela.

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

Quando Armisarte è usato 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 Armisarte 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 Armisarte. 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 (350-1000 microgrammi) per via orale che deve assumere una volta al giorno mentre è in trattamento con Armisarte. Deve assumerne almeno 5 dosi durante i sette giorni precedenti la prima dose di Armisarte. Deve continuare ad assumere l'acido folico per 21 giorni dopo l'ultima dose di Armisarte. Riceverà inoltre un'iniezione di vitamina B₁₂ (1000 microgrammi) nella settimana prima della somministrazione di Armisarte e poi circa ogni 9 settimane (corrispondenti a 3 cicli di trattamento con Armisarte). La vitamina B₁₂ e l'acido folico le sono somministrati per ridurre i possibili effetti tossici del trattamento antitumorale.

Durante il trattamento le sue condizioni saranno attentamente monitorate. Questo di routine consiste in esami del sangue, compresi controlli della funzione epatica e renale. In base ai risultati di questi esami, la sua dose può essere cambiata o il trattamento ritardato.

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 (rispettivamente comune o molto 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 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 altri effetti indesiderati con Armisarte possono comprendere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10)

- Infezione
- Faringite (mal di gola)
- Basso numero di granulociti neutrofili (un tipo di globuli bianchi del sangue)
- Pochi globuli bianchi nel sangue
- Basso livello di emoglobina
- Dolore, rossore, gonfiore o ulcere in bocca
- Perdita di appetito
- Vomito
- Diarrea
- Nausea
- Rossore della pelle
- Desquamazione della pelle
- Tests sanguigni anormali che mostrano ridotta funzionalità renale
- Affaticamento (stanchezza)

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- Infezione sanguigna
- Febbre con basso numero di granulociti neutrofili (un tipo di cellule bianche)
- Bassa conta piastrinica
- Reazioni allergiche
- Perdita di fluidi corporei
- Alterazione del gusto
- Danno ai nervi motori che potrebbe causare rigidità e atrofia muscolare che può causare debolezza muscolare e atrofia (deperimento) primaria nelle braccia e nelle gambe
- Danno ai nervi sensoriali che può causare perdita di sensibilità, bruciore e andatura instabile
- Vertigini
- Infiammazione o gonfiore della congiuntiva (la membrana che riveste le palpebre e copre la parte bianca dell'occhio)
- Secchezza dell'occhio
- Eccesso di lacrimazione
- Secchezza della congiuntiva (la membrana che riveste le palpebre e copre la parte bianca dell'occhio) e la cornea (lo strato trasparente di fronte all'iride e alla pupilla).
- Gonfiore delle palpebre
- Disturbi all'occhio con secchezza, lacrimazione, irritazione e/o dolore
- Insufficienza cardiaca (condizione che influenza la capacità di pompaggio del muscolo cardiaco)
- Ritmo cardiaco irregolare
- Indigestione
- Costipazione
- Dolore addominale
- Fegato: aumento nel sangue di sostanze chimiche prodotte dal fegato
- Aumento della pigmentazione della pelle
- Prurito della pelle

- Macchie rosse diffuse
- Perdita di capelli
- Orticaria
- Reni che smettono di funzionare
- Ridotta funzionalità renale
- Febbre
- Dolore
- Eccesso di fluido nei tessuti corporei, che causa gonfiore
- Dolore toracico
- Infiammazione e ulcerazione delle membrane mucose che rivestono il tratto digestivo

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- Riduzione nel numero di globuli bianchi e rossi nel sangue e delle piastrine
- Ictus
- Tipo di ictus quando un'arteria del cervello è bloccata
- Sanguinamento nel cranio
- Angina (dolore al petto causato da una riduzione del flusso sanguigno nel cuore)
- Attacco cardiaco
- Restringimento o blocco delle arterie coronarie
- Ritmo cardiaco aumentato
- Distribuzione del sangue agli arti carente
- Blocco nei polmoni, di una delle arterie polmonari
- Infiammazione e cicatrici del rivestimento dei polmoni con problemi respiratori
- Perdita di sangue rosso vivo dall'ano
- Sanguinamento del tratto gastrointestinale
- Rottura dell'intestino
- Infiammazione del rivestimento dell'esofago
- Infiammazione del rivestimento dell'intestino crasso che potrebbe essere accompagnato da sanguinamento intestinale o rettale (visto solo in combinazione con cisplatino)
- Infiammazione, edema, eritema ed erosione della superficie della mucosa dell'esofago causata da terapia radiante
- Infiammazione del polmone causata da terapia radiante

Rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- Distruzione dei globuli rossi
- Shock anafilattico (grave reazione allergica)
- Condizione infiammatoria del fegato
- Rossore della pelle
- Rossore improvviso della pelle che si sviluppa in un'area precedentemente irradiata

Molto Rari (possono interessare fino a 1 paziente su 10.000)

- Infezione della pelle e dei tessuti molli
- Sindrome di Stevens-Johnson (un tipo di reazione severa della pelle e delle mucose delle membrane che potrebbe mettere in pericolo di vita)
- Necrolisi epidermica tossica (un tipo di reazione severa della pelle che potrebbe portare a mettere in pericolo di vita)
- Disturbi autoimmuni che risultano in rossori improvvisi della pelle e vescicole sulle gambe, braccia e addome
- Infiammazione della pelle caratterizzata dalla presenza di bolle che si riempiono di fluido
- Fragilità della pelle, bolle ed erosione e cicatrici della pelle
- Rossore, dolore e gonfiore principalmente degli arti inferiori
- Infiammazione della pelle e grasso sotto la pelle (pseudocellulite)
- Infiammazione della pelle (dermatite)
- Pelle che diventa infiammata, pruriginosa, rossa, con fessurazioni e ruvida
- Macchie intensamente pruriginose

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Forma di diabete primariamente dovuto alla patologia del rene
- Disturbi dei reni che comportano la morte di cellule epiteliali tubulari che formano i tubuli renali

Lei potrebbe presentare uno di questi sintomi e/o condizioni. Deve avvertire il medico il prima possibile quando inizia ad avere uno di questi effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Armisarte

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcino chiuso

Conservare e trasportare refrigerato (2 °C-8 °C)

Non congelare.

Tenere i flaconcini nel contenitore esterno per proteggere dalla luce.

Dopo la prima apertura del flaconcino

Flaconcino da 4 ml (100 mg/4 ml)

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 7 giorni a 2 °C-8 °C.

Flaconcini da 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) e 40 ml (1.000 mg/40 ml)

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 14 giorni a 2 °C-8 °C.

Soluzione per infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni per infusione di pemetrexed è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente e per 7 giorni a temperatura refrigerata.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 24 ore a 2 °C-8 °C, salvo che l'apertura/la diluizione siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e validate.

Armisarte non deve essere usato se vi sono segni di particelle.

Il concentrato non utilizzato rimanente nel flaconcino che abbia superato il periodo di validità durante l'uso deve essere smaltito in conformità ai requisiti di legge locali.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Armisarte

Il principio attivo è pemetrexed. Ogni ml di concentrato contiene 25 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino da 4 ml contiene 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 500 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino da 34 ml contiene 850 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Ogni flaconcino da 40 ml contiene 1000 mg di pemetrexed (come pemetrexed diacido).

Gli altri componenti sono trometamolo (per la correzione del pH), acido citrico, metionina ed acqua per soluzioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Armisarte e contenuto della confezione

Armisarte concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla o gialla-verde.

Armisarte è fornita in un flaconcino di vetro trasparente con tappo di gomma e cappuccio di alluminio con disco in polipropilene. I flaconcini possono o meno essere inseriti in una custodia protettiva.

Ogni confezione di Armisarte contiene un flaconcino.

Formato delle confezioni

1 flaconcino x 4 ml (100 mg/4 ml)

1 flaconcino x 20 ml (500 mg/20 ml)

1 flaconcino x 34 ml (850 mg/34 ml)

1 flaconcino x 40 ml (1000 mg/40 ml)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islanda

Produttore

PLIVA CROATIA Ltd.

10000 Zagreb

Prilaz baruna Filipovića 25

Croazia

Actavis Italy S.p.A.

Via Pasteur 10

20014 Nerviano (Milano)

Italia

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd.

011171 Bucharest

Romania

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o operatori sanitari:

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

1. Durante la diluizione del pemetrexed per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.
2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di Armisarte necessari.
3. Armisarte deve essere diluito soltanto in una soluzione di glucosio al 5 % o in una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%, senza conservanti. Il volume appropriato di concentrato di pemetrexed deve essere diluito a 100 ml con una soluzione di glucosio al 5 % o con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti.
4. 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 solventi che contengono calcio, compresi Ringer lattato per preparazioni iniettabili e Ringer per preparazioni iniettabili.

Armisarte contiene trometamolo come eccipiente. Trometamolo è incompatibile con cisplatino, in quanto porta alla degradazione del cisplatino. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Le linee di somministrazione endovenosa devono essere lavate dopo la somministrazione di Armisarte.

5. 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.
6. È possibile perforare il tappo di gomma e prelevare il contenuto di un flaconcino per un massimo di due volte. Il medicinale non utilizzato rimanente nel flaconcino che abbia superato il periodo di validità durante l'uso ed 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 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.

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni per infusione di pemetrexed è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente e per 7 giorni a temperatura refrigerata. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 24 ore a 2 °C-8 °C, salvo che la diluizione si sia effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per pemetrexed, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla farmacocinetica di pemetrexed, considerando che gli studi in vitro hanno indicato che pemetrexed è attivamente secreto dal trasportatore degli anioni organici OAT3 (*organic anion transporter 3, OAT3*) e considerando i valori di IC50 per gli inibitori di pompa protonica, il PRAC ritiene che un'interazione farmaco-farmaco tra gli inibitori di pompa protonica e pemetrexed sia almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti pemetrexed devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su pemetrexed il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti pemetrexed sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.