ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico emipentaidrato).

Eccipienti con effetti noti:
Ogni flaconcino contiene circa 11 mg di sodio.

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene 500 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico emipentaidrato).

Eccipienti con effetti noti:
Ogni flaconcino contiene circa 54 mg di sodio.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 1.000 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico emipentaidrato).

Eccipienti con effetti noti:
Ogni flaconcino contiene circa 108 mg di sodio.

Dopo ricostituzione (vedere paragrafo 6.6), ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore variabile da bianco a giallo chiaro o giallo-verde.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mesotelioma pleurico maligno

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

Pemetrexed Pfizer in combinazione con cisplatino
La dose raccomandata di Pemetrexed Pfizer è di 500 mg/m^2 di superficie corporea (BSA) 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/m^2 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'appropriata 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 Pfizer in monoterapia
Nei pazienti trattati per il carcinoma polmonare non a piccole cellule dopo una precedente chemioterapia, la dose raccomandata di Pemetrexed Pfizer è di 500 mg/m^2 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 (350-1 000 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 B_{12} (1 000 microgrammi) nella settimana precedente la prima dose di pemetrexed e successivamente una volta ogni tre cicli. Le successive iniezioni di vitamina B_{12} 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/mm^3 e le piastrine devono essere ≥ 100.000 cellule/mm^3.

La clearance della creatinina deve essere ≥ 45 ml/min.

La bilirubina totale deve essere ≤ 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 Pfizer usato come singolo farmaco o in associazione con cisplatino.

TABELLA 1 – Tabella di variazione della dose per Pemetrexed Pfizer (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 Pfizer che cisplatino)
Piastrine al nadir < 50.000 /mm^3 indipendentemente dall'ANC al nadir	75 % della dose precedente (sia Pemetrexed Pfizer che cisplatino)
Piastrine al nadir < 50.000 /mm^3 associato a sanguinamento[a], indipendentemente dall'ANC al nadir	50 % della dose precedente (sia Pemetrexed Pfizer che cisplatino)
[a]Sanguinamento ≥ 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 Pfizer 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 Pfizer (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Tossicità non-ematologica [a, b]		
	Dose di Pemetrexed Pfizer (mg/m^2)	**Dose di cisplatino (mg/m^2)**
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 Pfizer 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 Pfizer (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Neurotossicità		
Grado CTC [a]	**Dose di Pemetrexed Pfizer (mg/m^2)**	**Dose di cisplatino (mg/m^2)**
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 Pfizer 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 immodificato 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 > 1,5 volte il limite superiore del valore normale e/o con aminotransferasi > 3,0 volte il limite superiore del valore normale (in assenza di metastasi epatica) o > 5,0 volte il limite superiore del valore normale (in presenza di metastasi epatica).

Modo di somministrazione

Pemetrexed Pfizer è per uso endovenoso. Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer e per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione di Pemetrexed Pfizer 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 ≥ 1 500 cellule/mm^3 e la conta piastrinica ≥ 100.000 cellule/mm^3. 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 pre-trattamento con acido folico e vitamina B_{12} 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 B_{12} 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 i farmaci 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'appropriata 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. I maschi sessualmente maturi sono consigliati 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.

Eccipienti:

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Questo medicinale contiene 54 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 2,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Questo medicinale contiene 108 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 5,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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 medicinali nefrotossici (per es. aminoglicosidi, diuretici dell'ansa, composti con platino, ciclosporina) potrebbero 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 organini 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 questi medicinali in associazione con pemetrexed.

In pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min), dosi elevate di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, come ibuprofene a dosi > 1600 mg/die) ed acido acetilisalicilico ad alte dosi (≥ 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 moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min) la somministrazione contemporanea di pemetrexed con FANS (per es. ibuprofene) o acido acetilsalicilico a dosi più alte 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 moderata 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 medicinali 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 intra-individuale 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 contraccetive 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 antimetaboliti 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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. È stato tuttavia riportato che pemetrexed causa affaticamento. Pertanto, 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 and 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1,000, < 1/100); raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000); molto raro (< 1/10,000) e non nota (che non può essere stimata 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 GEMZAR 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]			Dermo-ipodermite	
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	Accidente cerebrovascolare Ictus ischemico			

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto raro	Non noto
		Neuropatia sensitiva periferica Vertigini	Emorragia intracranica			
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	

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto raro	Non noto
					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. 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 farmaco nelle cellule maligne.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente pemetrexed in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nelle indicazioni autorizzate (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

<u>Efficacia clinica</u>

<u>Mesotelioma:</u>
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 B_{12} 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 farmaco in studio (randomizzati e trattati). Un'analisi di sottogruppo è stata effettuata sui pazienti che avevano ricevuto un'integrazione di acido folico e vitamina B_{12} 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

	Pazienti randomizzati e trattati		**Pazienti integrati per tutta la durata del trattamento**	
Parametro di efficacia	**Pemetrexed/ Cisplatino (N = 226)**	**Cisplatino (N = 222)**	**Pemetrexed/ Cisplatino (N = 168)**	**Cisplatino (N = 163)**
Sopravvivenza mediana globale (mesi) (IC 95%)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank *p*-value [a]*	0,020		0.051	
Tempo della progressione tumorale mediano (mesi) (IC 95%)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log rank *p*-value [a]*	0,001		0,008	
Tempo al fallimento del trattamento (mesi) (IC 95%)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log rank *p*-value [a]*	0.001		0.001	
Percentuale di risposta globale [b]** (IC 95%)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fisher's exact *p*-value [a]*	< 0,001		< 0,001	

Abbreviazione: IC = intervallo di confidenza
[a]* p-value riferito al confronto tra i due bracci.
[b]** 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/m^2 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, hazard ratio (HR) corretto = 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).

TABELLA 6. Efficacia di pemetrexed vs docetaxel in NSCLC - Popolazione ITT

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

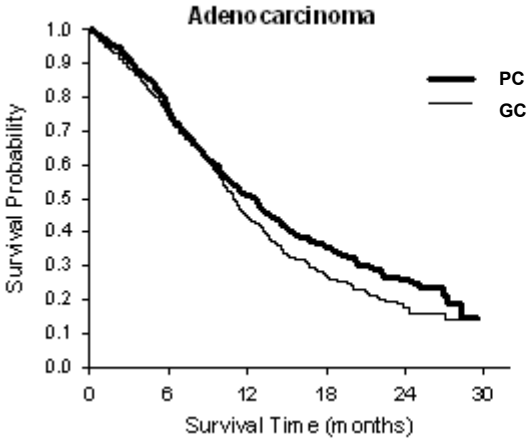
La sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed il tasso di risposte obiettive sono risultate simili tra i due bracci di trattamento: la PFS mediana era di 4,8 mesi per pemetrexed più cisplatino rispetto ai 5,1 mesi per gemcitabina più cisplatino (hazard ratio (HR) corretto 1,04; 95% IC = 0,94 – 1,15), 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).

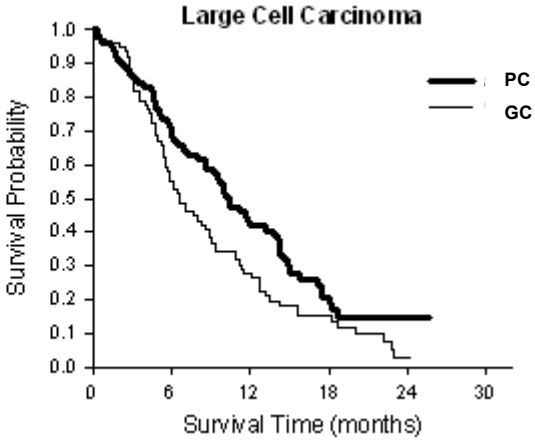
Nel carcinoma polmonare non a piccole cellule l'analisi dell'impatto dell'istologia sulla sopravvivenza complessiva ha dimostrato differenze clinicamente significative a seconda del tipo istologico, vedere la tabella qui di seguito.

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% IC)**				**Hazard ratio (HR) corretto (95% IC)**	**Superiorità *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 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.

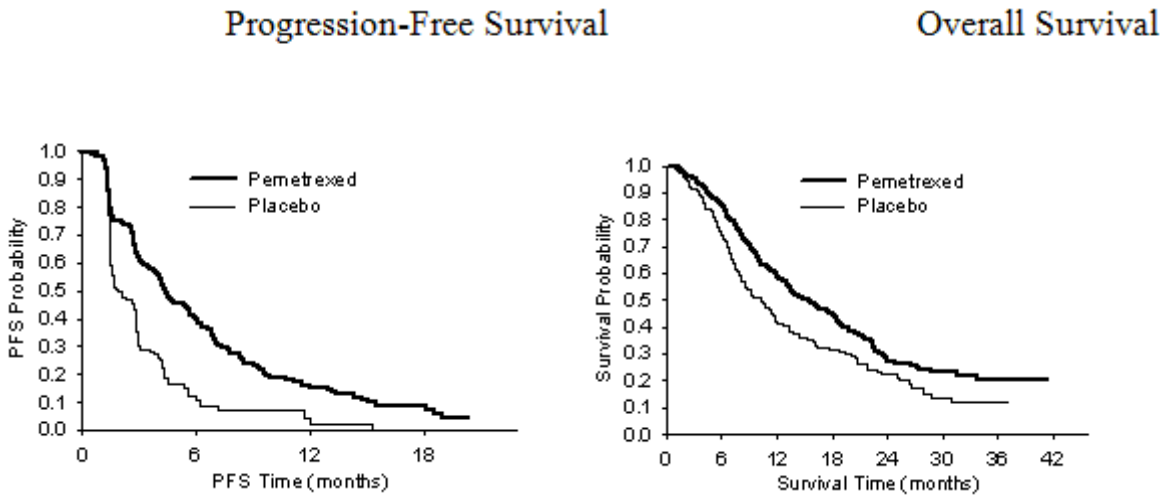
Lo studio ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento della PFS nel braccio pemetrexed rispetto al braccio placebo (N = 581, popolazione revisionata indipendentemente; mediana di 4,0 mesi e 2,0 mesi, rispettivamente) (hazard ratio = 0,60, 95% IC = 0,49-0,73, p < 0,00001). La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

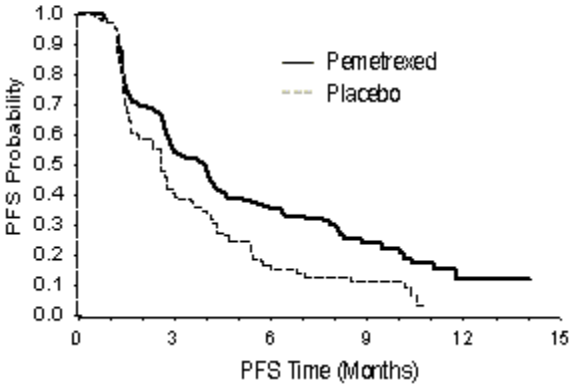
mantenimento più BSC (N = 359) con quelle del trattamento con placebo più BSC (N = 180) in pazienti
con NSCLC localmente avanzato (Stadio IIIB) o metastatico (Stadio IV) ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose che non ha progredito dopo 4 cicli di terapia di prima linea con pemetrexed 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).

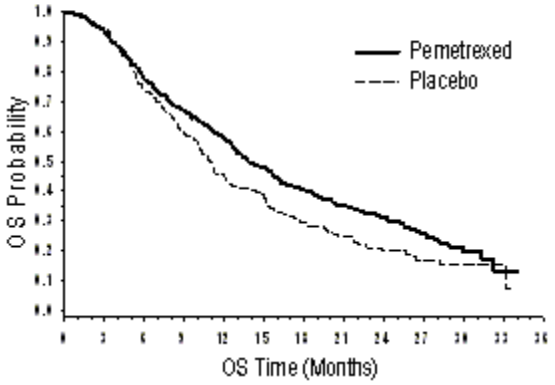
Dopo induzione con pemetrexed più cisplatino (4 cicli), il trattamento con pemetrexed ha dimostrato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto al trattamento con placebo (mediana 13,9 mesi versus 11,0 mesi, Hazard ratio = 0,78, 95% IC = 0,64-0,96; p = 0,0195). 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 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% 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.

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/m^2 somministrate per infusione in un periodo di 10 minuti. Il pemetrexed ha un volume di distribuzione allo steady-state di 9 l/m^2. 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 B_{12} 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 (E421)
Acido cloridrico (per correggere il pH)
Sodio idrossido (per correggere il pH)

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
3 anni

Soluzioni ricostituite e per infusione
La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni ricostituite e per infusione di Pemetrexed Pfizer polvere per concentrato per soluzione per infusione è stata dimostrata per 24 ore dopo ricostituzione del flaconcino originale quando conservato a una temperatura inferiore 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 devomo superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Flaconcino di vetro di Tipo I con tappo di gomma contenente 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico emipentaidrato).
Confezione da 1 flaconcino.

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Flaconcino di vetro di Tipo I con tappo di gomma contenente 500 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico emipentaidrato).
Confezione da 1 flaconcino.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Flaconcino di vetro di Tipo I con tappo di gomma contenente 1.000 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico emipentaidrato).
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. Ricostituire i flaconcini da 100 mg con 4,2 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti. Ricostituire i flaconcini da 500 mg con 20 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti. Ricostituire i flaconcini da 1.000 mg con 40 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti. La risultante soluzione contiene 25 mg/ml di pemetrexed.

Agitare con delicatezza ogni flaconcino finché 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 6,6 e 7,8.
È necessaria un'ulteriore diluizione.

4. L'appropriato volume di soluzione ricostituita di pemetrexed deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) 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 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.

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. 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 stravaso di pemetrexed. Sono stati riportati alcuni casi di stravaso di pemetrexed che non sono stati considerati gravi dallo sperimentatore. Lo stravaso 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/1/15/1057/001
EU/1/15/1057/002
EU/1/15/1057/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 20 novembre 2015
Data del rinnovo più recente: 10 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali (EMA): https://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene pemetrexed disodico equivalente a 25 mg di pemetrexed.

Ogni flaconcino da 4 ml di concentrato contiene pemetrexed disodico equivalente a 100 mg di pemetrexed.
Ogni flaconcino da 20 ml di concentrato contiene pemetrexed disodico equivalente a 500 mg di pemetrexed.
Ogni flaconcino da 40 ml di concentrato contiene pemetrexed disodico equivalente a 1.000 mg di pemetrexed.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 20 ml di concentrato contiene circa 54 mg di sodio.
Ogni flaconcino da 40 ml di concentrato contiene circa 108 mg di sodio.

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 trasparente, da incolore a giallo chiaro o giallo-verde praticamente priva di particelle visibili.

Il pH è compreso tra 7,3 e 8,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mesotelioma pleurico maligno

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

Pemetrexed Pfizer in combinazione con cisplatino
La dose raccomandata di Pemetrexed Pfizer è di 500 mg/m^2 di superficie corporea (BSA) 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/m^2 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'appropriata 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 Pfizer in monoterapia
Nei pazienti trattati per il carcinoma polmonare non a piccole cellule dopo una precedente chemioterapia, la dose raccomandata di Pemetrexed Pfizer è di 500 mg/m^2 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 (350-1 000 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 B_{12} (1 000 microgrammi) nella settimana precedente la prima dose di pemetrexed e successivamente una volta ogni tre cicli. Le successive iniezioni di vitamina B_{12} 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/mm^3 e le piastrine devono essere ≥ 100.000 cellule/mm^3.

La clearance della creatinina deve essere ≥ 45 ml/min.

La bilirubina totale deve essere ≤ 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 Pfizer usato come singolo farmaco o in associazione con cisplatino.

Tabella 1. Tabella di variazione della dose per Pemetrexed Pfizer (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 Pfizer che cisplatino)
Piastrine al nadir < 50.000/mm^3 indipendentemente dall'ANC al nadir	75% della dose precedente (sia Pemetrexed Pfizer che cisplatino)
Piastrine al nadir < 50.000/mm^3 associato a sanguinamento[a], indipendentemente dall'ANC al nadir	50% della dose precedente (sia Pemetrexed Pfizer che cisplatino)
[a]Sanguinamento ≥ 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 Pfizer 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 Pfizer (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Tossicità non-ematologica [a, b]		
	Dose di Pemetrexed Pfizer (mg/m^2)	**Dose di cisplatino (mg/m^2)**
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 Pfizer 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 Pfizer (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Neurotossicità		
Grado CTC [a]	**Dose di Pemetrexed Pfizer (mg/m^2)**	**Dose di cisplatino (mg/m^2)**
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 Pfizer 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 immodificato 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 > 1,5 volte il limite superiore del valore normale e/o con aminotransferasi > 3,0 volte il limite superiore del valore normale (in assenza di metastasi epatica) o > 5,0 volte il limite superiore del valore normale (in presenza di metastasi epatica).

Modo di somministrazione

Pemetrexed Pfizer è per uso endovenoso. Pemetrexed Pfizer 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 Pfizer e per le istruzioni sulla diluizione di Pemetrexed Pfizer 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 ≥ 1 500 cellule/mm^3 e la conta piastrinica ≥ 100.000 cellule/mm^3. 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 pre-trattamento con acido folico e vitamina B_{12} 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 B_{12} 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 i farmaci 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'appropriata 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. Si consiglia ai maschi sessualmente maturi 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.

Eccipienti

Ogni flaconcino da 4 ml di concentrato contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), cioè è essenzialmente "senza sodio".

Ogni flaconcino da 20 ml di concentrato contiene circa 54 mg di sodio, equivalente al 2,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Ogni flaconcino da 40 ml di concentrato contiene circa 108 mg di sodio, equivalente al 5,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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 medicinali 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 protonca (IPP)) determina una clearance ritardata del pemetrexed. È consigliata cautela nell'impiego di questi medicinali in associazione con pemetrexed.

In pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min), dosi elevate di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, come ibuprofene a dosi > 1600 mg/die) ed acido acetilisalicilico ad alte dosi (≥ 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 contemporaneamente a pemetrexed a pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min).

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min) la somministrazione contemporanea di pemetrexed con FANS (per es. ibuprofene) o acido acetilsalicilico a dosi più alte 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 moderata 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 medicinali 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 intra-individuale 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 antimetaboliti 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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. È stato tuttavia riportato che pemetrexed causa affaticamento. Pertanto, i pazienti devono essere messi in guardia per quanto riguarda la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto 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 and 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1,000, < 1/100); raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000); molto raro. (< 1/10,000) e non nota (che non può essere stimata dai dati disponibili).

Tabella 4. Frequenze 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 GEMZAR 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]			Dermo-ipodermite	
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 Vertigini	Accidente cerebrovascolare Ictus ischemico Emorragia intracranica			
Patologie dell'occhio		Congiuntivite Occhio secco Aumento della lacrimazione				

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto raro	Non noto
		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	

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto raro	Non noto
					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: 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 farmaco nelle cellule maligne.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente pemetrexed in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nelle indicazioni autorizzate (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

<u>Efficacia clinica</u>

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 B_{12} 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 farmaco in studio (randomizzati e trattati). Un'analisi di sottogruppo è stata effettuata sui pazienti che avevano ricevuto un'integrazione di acido folico e vitamina B_{12} 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

	Pazienti randomizzati e trattati		**Pazienti integrati per tutta la durata del trattamento**	
Parametro di efficacia	**Pemetrexed/Cisplatino (N = 226)**	**Cisplatino (N = 222)**	**Pemetrexed/Cisplatino (N = 168)**	**Cisplatino (N = 163)**
Sopravvivenza mediana globale (mesi) (IC 95%)	12,1 (10,0-14,4)	9,3 (7,8-10,7)	13,3 (11,4-14,9)	10,0 (8,4-11,9)
Log rank *p*-value*	0,020		0,051	
Tempo della progressione tumorale mediano (mesi) (IC 95%)	5,7 (4,9-6,5)	3,9 (2,8-4,4)	6,1 (5,3-7,0)	3,9 (2,8-4,5)
Log rank *p*-value*	0,001		0,008	
Tempo al fallimento del trattamento (mesi) (IC 95%)	4,5 (3,9-4,9)	2,7 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,6)	2,7 (2,2-3,1)
Log rank *p*-value*	0,001		0,001	
Percentuale di risposta globale [b]** (IC 95%)	41,3% (34,8-48,1)	16,7% (12,0-22,2)	45,5% (37,8-53,4)	19,6% (13,8-26,6)
Fisher's exact *p*-value*	< 0,001		< 0,001	
Abbreviazione: IC = 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/m^2 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, hazard ratio (HR) corretto = 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).

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

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

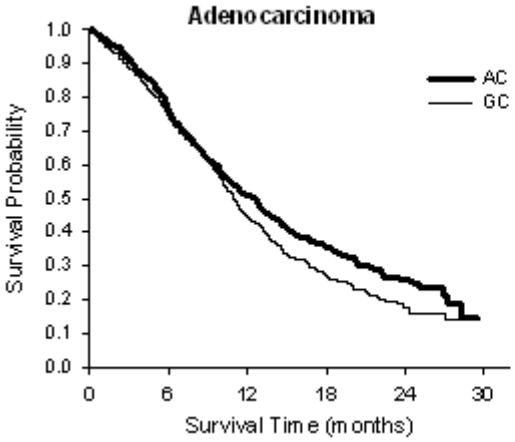
La sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed il tasso di risposte obiettive sono risultate simili tra i due bracci di trattamento: la PFS mediana era di 4,8 mesi per pemetrexed più cisplatino rispetto ai 5,1 mesi per gemcitabina più cisplatino (hazard ratio (HR) corretto 1,04; 95% IC = 0,94 – 1,15), 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).

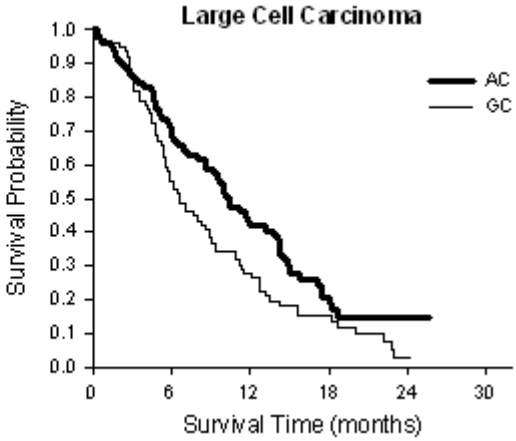
Nel carcinoma polmonare non a piccole cellule l'analisi dell'impatto dell'istologia sulla sopravvivenza complessiva ha dimostrato differenze clinicamente significative a seconda del tipo istologico, vedere la tabella qui di seguito.

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% IC)**				**Hazard ratio (HR) corretto (95% IC)**	**Superiorità *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 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.

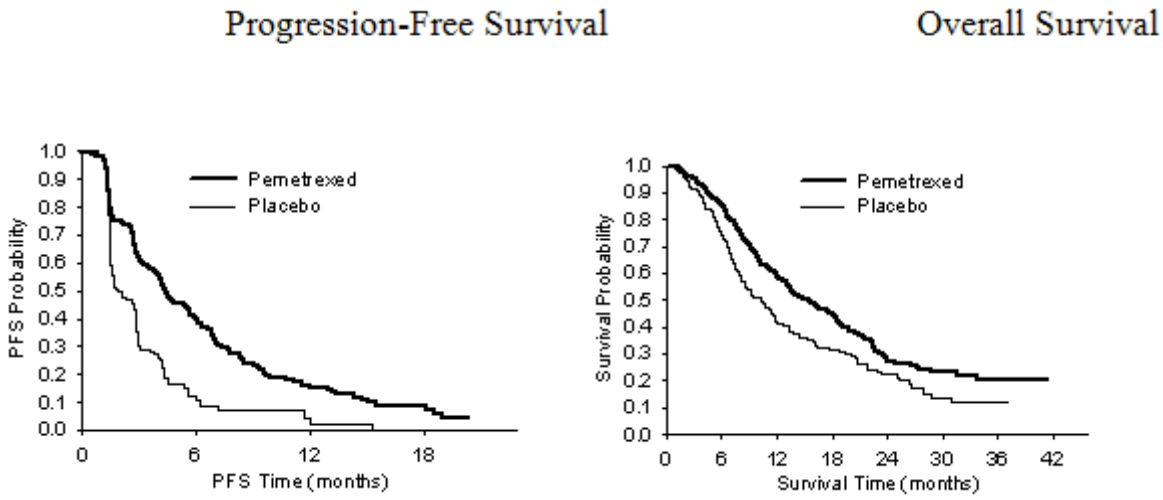
Lo studio ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento della PFS nel braccio pemetrexed rispetto al braccio placebo (N = 581, popolazione revisionata indipendentemente; mediana di 4,0 mesi e 2,0 mesi, rispettivamente) (hazard ratio = 0,60, 95% IC = 0,49-0,73, p < 0,00001). La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

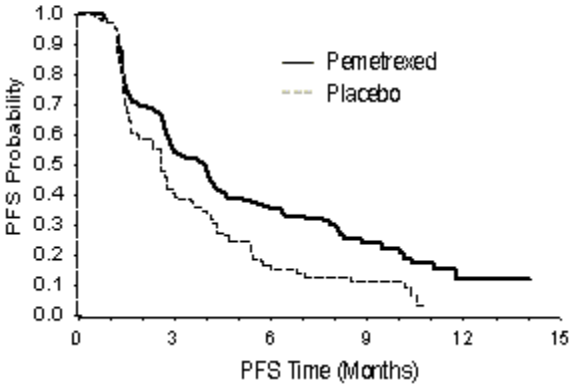
mantenimento più BSC (N = 359) con quelle del trattamento con placebo più BSC (N = 180) in pazienti con NSCLC localmente avanzato (Stadio IIIB) o metastatico (Stadio IV) ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose che non ha progredito dopo 4 cicli di terapia di prima linea con pemetrexed 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).

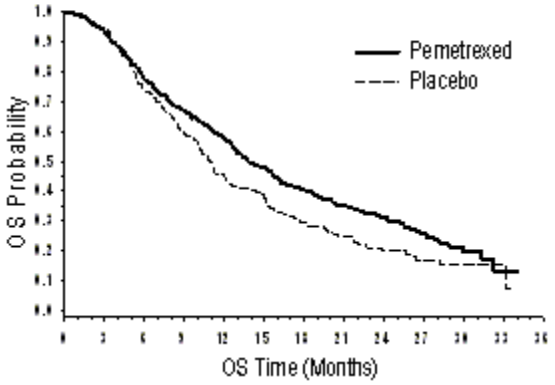
Dopo induzione con pemetrexed più cisplatino (4 cicli), il trattamento con pemetrexed ha dimostrato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto al trattamento con placebo (mediana 13,9 mesi versus 11,0 mesi, Hazard ratio = 0,78, 95% IC = 0,64-0,96; p = 0,0195). 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 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% 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.

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/m^2 somministrate per infusione in un periodo di 10 minuti. Il pemetrexed ha un volume di distribuzione allo steady-state di 9 l/m^2. 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 B_{12} 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

Monotioglicerolo
Sodio idrossido (per correggere il pH)
Acqua per preparazioni 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.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

2 anni

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione per infusione di pemetrexed è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °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

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro rivestito internamente in biossido di silicio di Tipo I trasparente con tappo di gomma bromobutilica e un sigillo in alluminio con una parte superiore in plastica rimovibile. I flaconcini possono essere dotati di protezioni ONCO-TAIN.

Ogni flaconcino contiene 4 ml, 20 ml o 40 ml di concentrato.

Confezioni
1 flaconcino da 4 ml (100 mg/4 ml)

1 flaconcino da 20 ml (500 mg/20 ml)
1 flaconcino da 40 ml (1.000 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 Pemetrexed Pfizer necessari. Ogni flaconcino contiene un eccesso di pemetrexed per facilitare l'erogazione della quantità indicata in etichetta.

3. L'appropriato volume di concentrato di pemetrexed deve essere diluito a 100 ml con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, senza conservanti e somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti.

4. La soluzione d'infusione di pemetrexed preparata come sopra indicato è compatibile 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. 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. 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 stravaso di pemetrexed. Sono stati riportati alcuni casi di stravaso di pemetrexed che non sono stati considerati gravi dallo sperimentatore. Lo stravaso 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/1/15/1057/004
EU/1/15/1057/005
EU/1/15/1057/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 20 novembre 2015
Data del rinnovo più recente: 10 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali (EMA) https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

D. 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 del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgium

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 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, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web per i medicinali europei.

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

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno presentazione 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 disodico emipentaidrato)

Dopo ricostituzione ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
1 flaconcino

ONCO-TAIN

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Ricostituire e diluire prima dell'uso
Esclusivamente monouso

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.
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

Eliminare il medicinale non utilizzato in maniera appropriata.

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/1/15/1057/001

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino presentazione 100 mg

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

Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire e diluire prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

100 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno presentazione 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 disodico emipentaidrato)

Dopo ricostituzione ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
1 flaconcino

ONCO-TAIN

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Ricostituire e diluire prima dell'uso
Esclusivamente monouso

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.
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

Eliminare il medicinale non utilizzato in maniera appropriata.

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/1/15/1057/002

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino presentazione 500 mg

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

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire e diluire prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

500 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno presentazione 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 disodico emipentaidrato)

Dopo ricostituzione ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
1 flaconcino

ONCO-TAIN

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Ricostituire e diluire prima dell'uso
Esclusivamente monouso

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.
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

Eliminare il medicinale non utilizzato in maniera appropriata.

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/1/15/1057/003

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino presentazione 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
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire e diluire prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1.000 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed

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

Ogni ml contiene pemetrexed disodico equivalente a 25 mg di pemetrexed.

Ogni flaconcino da 4 ml contiene pemetrexed disodico equivalente a 100 mg di pemetrexed.
Ogni flaconcino da 20 ml contiene pemetrexed disodico equivalente a 500 mg di pemetrexed.
Ogni flaconcino da 40 ml contiene pemetrexed disodico equivalente a 1.000 mg di pemetrexed.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: monotioglicerolo, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1.000 mg/40 ml

1 flaconcino

ONCO-TAIN

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso. Diluire prima dell'uso.
Esclusivamente monouso

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

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

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1057/004 flaconcino da 100 mg/4 ml
EU/1/15/1057/005 flaconcino da 500 mg/20 ml
EU/1/15/1057/006 flaconcino da 1.000 mg/40 ml

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Pemetrexed Pfizer 25 mg/ml concentrato sterile
pemetrexed
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Diluire prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg/4 ml
500 mg/20 ml
1.000 mg/40 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

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 che 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 che cosa serve

Pemetrexed Pfizer è un medicinale usato nel trattamento dei tumori.

Pemetrexed Pfizer 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 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 ricevere 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
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 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, chieda 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.

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 corso una 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 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 pemetrexed.

Fertilità
Si consiglia gli uomini di non concepire un figlio durante il trattamento con pemetrexed fino ai 3 mesi successivi e quindi di usare un contraccettivo efficace durante il trattamento con pemetrexed e fino ai 3 mesi successivi. Se desidera concepire un figlio durante il trattamento o nei 3 mesi successivi, chieda consiglio al medico o al farmacista. Pemetrexed Pfizer 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
Pemetrexed Pfizer può indurre stanchezza. Faccia attenzione quando guida un veicolo o utilizza macchinari.

Pemetrexed Pfizer contiene sodio
Pemetrexed Pfizer 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Pemetrexed Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Questo medicinale contiene 54 mg di sodio (il principale componente del sale da cucina) per ciascun flaconcino. Questo equivale al 2,7% della dose massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Pemetrexed Pfizer 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Questo medicinale contiene 108 mg di sodio (il principale componente del sale da cucina) per ciascun flaconcino. Questo equivale al 5,4% della dose massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

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 una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili prima di somministrargliela.

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

Quando Pemetrexed Pfizer 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 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 B_{12} (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 B_{12} 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 (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 effetti indesiderati con pemetrexed possono comprendere:

Molto comune (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)

Comune (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 comune (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

Raro (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.

Se ha qualche dubbio su un qualsiasi effetto indesiderato, ne parli con il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei 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 Pemetrexed Pfizer

Conservi questo 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 del flaconcino dopo l'abbreviazione Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione.

Soluzioni ricostituite e per infusione: il medicinale deve essere usato immediatamente. Se preparato come indicato, la stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni di pemetrexed ricostituite e per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperatura refrigerata (tra 2 °C e 8 °C).

La soluzione ricostituita è chiara ed è variabile da incolore a giallo o gialloverde 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 disodico emipentaidrato).

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

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

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

Gli altri componenti sono mannitolo (E421), acido cloridrico (per correggere il pH) e idrossido di sodio (per correggere il pH). Consultare il paragrafo 2 "Pemetrexed Pfizer contiene sodio".

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 disodico emipentaidrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

Produttore
Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgium

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

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

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

HU
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

DE
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0) 30 550055-51000

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.
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 Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

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

MT
Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali: https://www.ema.europa.eu

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue della EU/EEA sul sito web della Agenzia Europea per i 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. Ricostituire ogni flaconcino da 100 mg con 4,2 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed.

Ricostituire ogni flaconcino da 500 mg con 20 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed.

Ricostituire ogni flaconcino da 1.000 mg con 40 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, 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 ed è variabile da incolore a giallo o giallo-verde senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è tra 6,6 e 7,8. È **necessaria un'ulteriore diluizione**.

4. L'appropriato volume di soluzione ricostituita di pemetrexed deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) 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 solventi 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 soluzioni di pemetrexed entrano in contatto con mucose, lavare accuratamente con acqua. Il pemetrexed non è vescicante. Non esiste un antidoto specifico per lo stravaso di pemetrexed. Sono stati riportati alcuni casi di stravaso di pemetrexed che non sono stati considerati come gravi dallo sperimentatore. Lo stravaso deve essere gestito secondo le procedure standard come per altri agenti non vescicanti.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Pemetrexed Pfizer 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 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 che 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 che cosa serve

Pemetrexed Pfizer è un medicinale usato nel trattamento dei tumori.

Pemetrexed Pfizer 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 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 ricevere 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
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 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, chieda 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.

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 corso una 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 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 pemetrexed.

Fertilità
Si consiglia agli uomini di non concepire un figlio durante il trattamento con pemetrexed fino ai 3 mesi successivi e quindi di usare un contraccettivo efficace durante il trattamento con pemetrexed o fino ai 3 mesi successivi. Se desidera concepire un figlio durante il trattamento o nei 3 mesi successivi, chieda consiglio al medico o al farmacista. Pemetrexed Pfizer 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
Pemetrexed Pfizer può indurre stanchezza. Faccia attenzione quando guida un veicolo o utilizza macchinari.

Pemetrexed Pfizer contiene sodio
Ogni flaconcino da 4 ml contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), cioè è essenzialmente "senza sodio".

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 54 mg di sodio (il principale componente del sale da cucina). Questo equivale al 2,7% della dose massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Ogni flaconcino da 40 ml contiene 108 mg di sodio (il principale componente del sale da cucina). Questo equivale al 5,4% della dose massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

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 il concentrato di Pemetrexed Pfizer con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili prima di somministrargliela.

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

Quando Pemetrexed Pfizer 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 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 B_{12} (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 B_{12} 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 (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 effetti indesiderati con pemetrexed possono comprendere:

Molto comune (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
Test sanguigni anormali che mostrano ridotta funzionalità renale
Affaticamento (stanchezza)

Comune (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 comune (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

Raro (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.

Se ha qualche dubbio su un qualsiasi effetto indesiderato, ne parli con il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei 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 Pemetrexed Pfizer

Conservi questo 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 del flaconcino dopo l'abbreviazione Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione.

Soluzione per infusione: la stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione di pemetrexed per infusione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

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.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pemetrexed Pfizer

Il principio attivo è pemetrexed. Ogni ml di concentrato contiene pemetrexed disodico equivalente a 25 mg di pemetrexed. Prima della somministrazione è necessaria un'ulteriore diluizione da parte del personale sanitario.

Ogni flaconcino da 4 ml di concentrato contiene pemetrexed disodico equivalente a 100 mg di pemetrexed.

Ogni flaconcino da 20 ml di concentrato contiene pemetrexed disodico equivalente a 500 mg di pemetrexed.

Ogni flaconcino da 40 ml di concentrato contiene pemetrexed disodico equivalente a 1.000 mg di pemetrexed.

Gli altri componenti sono monotioglicerolo, idrossido di sodio (per correggere il pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Consultare il paragrafo 2 “Pemetrexed Pfizer contiene sodio”.

Descrizione dell’aspetto di Pemetrexed Pfizer e contenuto della confezione

Pemetrexed Pfizer concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro o giallo-verde praticamente priva di particelle visibili in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione contiene un flaconcino da 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml o 1.000 mg/40 ml di pemetrexed (come pemetrexed disodico).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

Produttore
Pfizer Service Company BV
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

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

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

HU
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

DE
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0) 30 550055-51000

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.
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 Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

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

MT
Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali: https://www.ema.europa.eu

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue della EU/EEA sul sito web della Agenzia Europea per i 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 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. L'appropriato volume di soluzione di pemetrexed deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, senza conservanti e somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti.

4. La soluzione d'infusione di pemetrexed preparata come sopra indicato è compatibile 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.

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. 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. 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 stravaso di pemetrexed. Sono stati riportati alcuni casi di stravaso di pemetrexed che non sono stati considerati come gravi dallo sperimentatore. Lo stravaso deve essere gestito secondo le procedure standard come per altri agenti non vescicanti.