

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pemetrexed medac 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Pemetrexed medac 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Pemetrexed medac 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pemetrexed medac 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico emipentaidrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene circa 11 mg di sodio.

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene circa 54 mg di sodio.

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

Eccipiente 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 di colore variabile da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mesotelioma pleurico maligno

Pemetrexed medac 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 medac 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 medac 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 medac 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

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

Posologia

Pemetrexed in associazione con cisplatino

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

Pemetrexed in monoterapia

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

Schema di pre-medicazione

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 B₁₂ (1.000 microgrammi) nella settimana precedente la prima dose di pemetrexed e successivamente una volta ogni tre cicli. Le successive iniezioni di vitamina B₁₂ possono essere somministrate lo stesso giorno di pemetrexed.

Monitoraggio

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

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

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

Aggiustamenti della dose

Gli aggiustamenti della dose all'inizio di un ciclo successivo devono essere effettuati in base alla conta ematologica al nadir o al massimo grado di tossicità non-ematologica osservato durante il precedente ciclo di terapia. Il trattamento può essere ritardato per consentire un periodo sufficiente di recupero. Una volta che i pazienti si sono ristabiliti, devono essere sottoposti di nuovo al trattamento secondo le linee guida indicate nelle Tabelle 1, 2 e 3 che sono applicabili per Pemetrexed medac usato come singolo farmaco o in associazione con cisplatino.

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

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

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

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

^b Neurotossicità esclusa

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

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

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Pemetrexed medac 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 medac è per uso endovenoso. Pemetrexed medac 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 medac e per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione di Pemetrexed medac 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 d'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/mm³ e la conta piastrinica ≥ 100.000 cellule/mm³. Le riduzioni di dose per i cicli successivi sono in base all'ANC al nadir, alla conta piastrinica e al massimo grado di tossicità non-ematologica osservato durante il precedente ciclo di terapia (vedere paragrafo 4.2).

Quando è stato somministrato un pre-trattamento con acido folico e vitamina B₁₂ sono state riportate una tossicità inferiore e una riduzione delle tossicità non-ematologica ed ematologica di grado 3/4, quali neutropenia, neutropenia febbrile e infezione con neutropenia di grado 3/4. Pertanto, a tutti i pazienti trattati con pemetrexed devono essere date istruzioni per prendere acido folico e vitamina B₁₂ come misura profilattica per ridurre la tossicità correlata al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

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

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

I pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min) devono evitare di assumere 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 plasmatiche normalizzate per la dose o nella clearance di pemetrexed 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'adeguata idratazione prima e/o dopo aver ricevuto il trattamento.

Gravi eventi cardiovascolari, compreso infarto del miocardio, ed eventi cerebrovascolari sono stati riportati non frequentemente nel corso degli studi clinici con pemetrexed, di solito se somministrato in associazione con un altro agente citotossico. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati osservati questi eventi presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.8).

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

Il pemetrexed può avere effetti dannosi a livello genetico. Ai maschi sessualmente maturi si sconsiglia di 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 medac 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino da 100 mg, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Pemetrexed medac 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 54 mg di sodio per flaconcino da 500 mg equivalente a 2,70% dell’assunzione massima giornaliera raccomandata dall’OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Pemetrexed medac 1.000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 108 mg di sodio per flaconcino da 1.000 mg equivalente a 5,40% dell’assunzione massima giornaliera raccomandata dall’OMS 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 farmaci 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 sostanze che sono secrete anche a livello tubulare (per es. probenecid, penicillina) potrebbe potenzialmente determinare una clearance ritardata del pemetrexed. È consigliata cautela nell’impiego di questi farmaci in associazione con pemetrexed. Se necessario, la clearance della creatinina deve essere monitorata attentamente.

In pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min), dosi elevate di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, come ibuprofene a dosi > 1.600 mg/die) ed acido acetilsalicilico ad alte dosi ($\geq 1,3$ g/die) possono ridurre l’eliminazione del pemetrexed e di conseguenza aumentare il verificarsi delle reazioni avverse al pemetrexed. Pertanto, si consiglia cautela nel somministrare dosi più elevate di FANS o acido acetilsalicilico ad alte dosi contemporaneamente a pemetrexed a pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min).

In pazienti con compromissione renale da lieve a 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 farmaci 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/Contracezione negli uomini e nelle donne

Pemetrexed può avere effetti geneticamente dannosi. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con pemetrexed e per i 6 mesi successivi al completamento del trattamento.

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

Gravidanza

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

Allattamento

Non è noto se il pemetrexed venga secreto nel latte materno e non possono essere escluse reazioni avverse nei bambini allattati al seno. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento 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 di usare macchinari. È stato tuttavia riportato che pemetrexed causa affaticamento. Pertanto, se questo evento si verifica, i pazienti devono essere messi in guardia per quanto riguarda la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 4 elenca gli eventi avversi al farmaco indipendentemente dalla causalità, associati a pemetrexed usato in monoterapia o in terapia combinata con cisplatino, provenienti da studi pivotal registrati (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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4. Frequenza di eventi avversi al farmaco di tutti i gradi indipendentemente dalla causalità dagli studi registrativi pivotal: JMEI (ALIMTA vs Docetaxel), JMDB (ALIMTA e Cisplatino verso GEMZAR e Cisplatino), JMCH (ALIMTA 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 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 ^c | | | |
| Patologie epatobiliari | | Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi | | Epatite | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Rash Esfoliazione della pelle | Iperpigmentazione Prurito Eritema multiforme Alopecia Orticaria | | Eritema | Sindrome di Stevens-Johnson ^b Necrolisi epidermica tossica ^b Pemfigoide Dermatite bollosa Epidermolisi bollosa acquisita Edema eritematoso ^f Pseudocellulite Dermatite Eczema Prurigo | |
| Patologie renali e urinarie | Diminuzione della clearance della creatinina Aumento della creatinina ematica ^c | 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 estemità

^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 medac 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

poligluttammazione è un processo tempo e concentrazione dipendente che si verifica nelle cellule tumorali e in misura minore nei tessuti normali. I metaboliti poligluttammati hanno un'emivita intracellulare maggiore che determina un'azione prolungata del farmaco nelle cellule maligne.

Efficacia clinica

Mesotelioma

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

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

Tabella 5. Efficacia di pemetrexed più cisplatino vs. cisplatino nel mesotelioma pleurico maligno

| Parametro di efficacia | Pazienti randomizzati e trattati | | Pazienti integrati per tutta la durata del trattamento | |
|--|--------------------------------------|-----------------------|--|-----------------------|
| | Pemetrexed/ cisplatino (N=226) | Cisplatino (N=222) | Pemetrexed/ cisplatino (N=168) | Cisplatino (N=163) |
| Sopravvivenza mediana globale (mesi) (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) |
| Valore di p per il test esatto di Fisher ^a | <0,001 | | <0,001 | |

Abbreviazione: IC=intervallo di confidenza

^a Valore di p 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/m² è stato studiato come singolo farmaco su 64 pazienti non

pretrattati con mesotelioma pleurico maligno. La percentuale di risposta complessiva è stata del 14,1%.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (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 [ITT] 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 vs. 8,0 mesi, hazard ratio [HR] corretto=0,78; intervallo di confidenza [IC] 95%=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; IC 95%=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 [OS], sopravvivenza libera da progressione [PFS]) 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) | (n=283) | (n=288) |
| • Mediana (m) | 8,3 | 7,9 |
| • IC 95% per mediana | (7,0-9,4) | (6,3-9,2) |
| • HR | 0,99 | |
| • IC 95% per HR | (0,82-1,20) | |
| • Valore di p per la non-inferiorità (HR) | 0,226 | |
| PFS (mesi) | (n=283) | (n=288) |
| • Mediana | 2,9 | 2,9 |
| • HR (IC 95%) | 0,97 (0,82-1,16) | |
| Tempo al fallimento del trattamento (TTTF – mesi) | (n=283) | (n=288) |
| • Mediana | 2,3 | 2,1 |
| • HR (IC 95%) | 0,84 (0,71-0,997) | |
| Risposta (n: valutabili per risposta) | (n=264) | (n=274) |
| • Percentuale di risposta (%) (IC 95%) | 9,1 (5,9-13,2) | 8,8 (5,7-12,8) |
| • Stabilità di malattia (%) | 45,8 | 46,4 |

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; ITT=intent to treat; n=dimensione della popolazione totale; PFS = sopravvivenza libera da progressione

NSCLC, trattamento di prima linea

Uno studio di fase 3 in aperto, multicentrico, randomizzato di pemetrexed più cisplatino vs. gemcitabina più cisplatino su pazienti non pretrattati con NSCLC localmente avanzato o metastatico (stadio IIIb o IV) ha mostrato che pemetrexed più cisplatino (popolazione ITT n=862) ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un'efficacia clinica simile a quella di gemcitabina più cisplatino (ITT n=863) nella sopravvivenza globale (HR corretto 0,94; IC 95%=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. Le analisi di sensibilità dei principali obiettivi di efficacia sono state valutate anche 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 PC rispetto a GC.

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

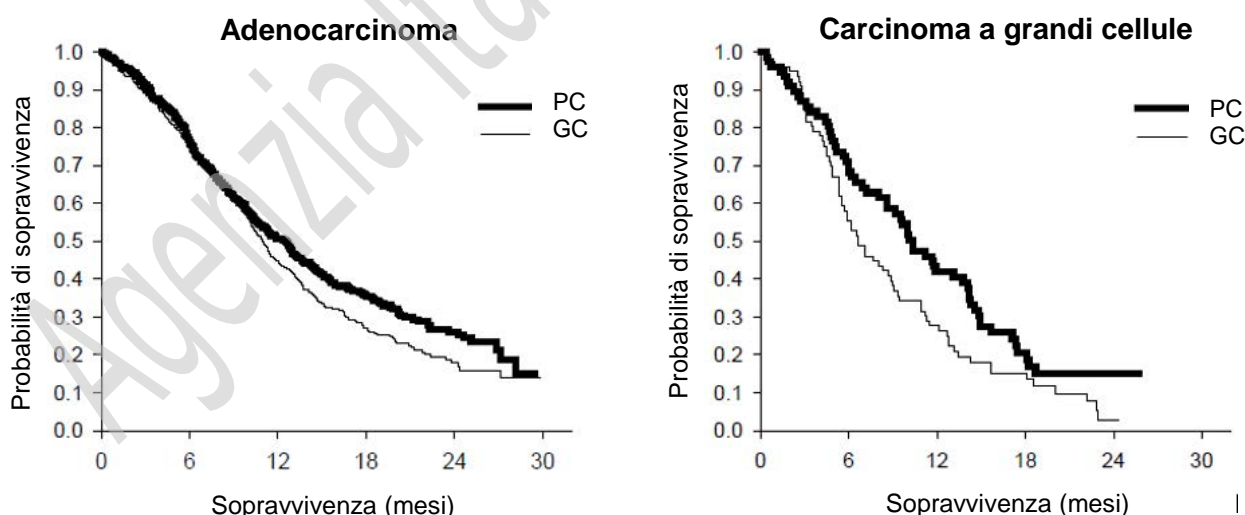
Nel carcinoma polmonare non a piccole cellule l'analisi dell'impatto dell'istologia sulla sopravvivenza complessiva ha dimostrato differenze clinicamente significative a seconda del tipo istologico, vedere la tabella qui di seguito.

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 mediana in mesi (IC 95%) | | | | HR corretto (IC 95%) | Superiorità Valore di p |
|--|--|-------|--------------------------|-------|----------------------------------|-------------------------|
| | Pemetrexed + cisplatino | | Gemcitabina + cisplatino | | | |
| Popolazione ITT (N=1.725) | 10,3 (9,8-11,2) | N=862 | 10,3 (9,6-10,9) | N=863 | 0,94 ^a (0,84-1,05) | 0,259 |
| Adenocarcinoma (N=847) | 12,6 (10,7-13,6) | N=436 | 10,9 (10,2-11,9) | N=411 | 0,84 (0,71-0,99) | 0,033 |
| Grandi cellule (N=153) | 10,4 (8,6-14,1) | N=76 | 6,7 (5,5-9,0) | N=77 | 0,67 (0,48-0,96) | 0,027 |
| Altri (N=252) | 8,6 (6,8-10,2) | N=106 | 9,2 (8,1-10,6) | N=146 | 1,08 (0,81-1,45) | 0,586 |
| Cellule squamose (N=473) | 9,4 (8,4-10,2) | N=244 | 10,8 (9,5-12,1) | N=229 | 1,23 (1,00-1,51) | 0,050 |

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; 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% vs. 28,9%, p<0,001), trasfusioni di globuli rossi (16,1% vs. 27,3%, p<0,001) e trasfusioni di piastrine (1,8% vs. 4,5%, p=0,002). Si sono rese inoltre necessarie un minor numero di somministrazioni di eritropoietina/darbepoetina (10,4% vs. 18,1%, p<0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% vs. 6,1%, p=0,004), e ferro derivati (4,3% vs. 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 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.

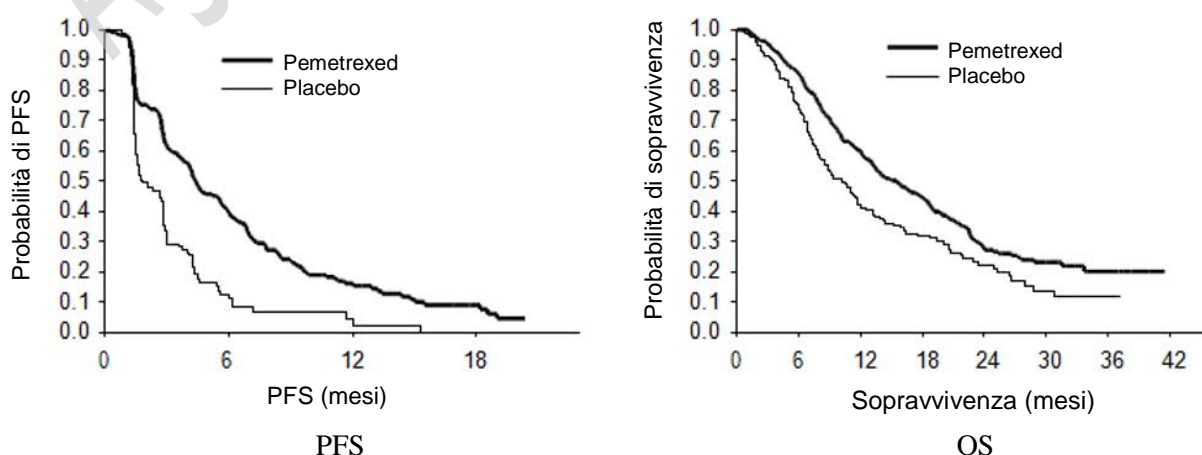
Lo studio ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento della PFS nel braccio pemetrexed rispetto al braccio placebo (n=581, popolazione revisionata indipendentemente; mediana di 4,0 mesi e 2,0 mesi, rispettivamente) (HR=0,60, IC 95%: 0,49–0,73, $p < 0,00001$). La revisione indipendente degli esami radiologici dei pazienti ha confermato quanto rilevato dagli sperimentatori riguardo alla valutazione di PFS. La 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, HR=0,79 (IC 95%: 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, HR=0,47, IC 95%: 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 (HR=0,70, IC 95%: 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 (HR=0,71, IC 95%: 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 PFS e per la OS di pemetrexed rispetto a placebo in pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose



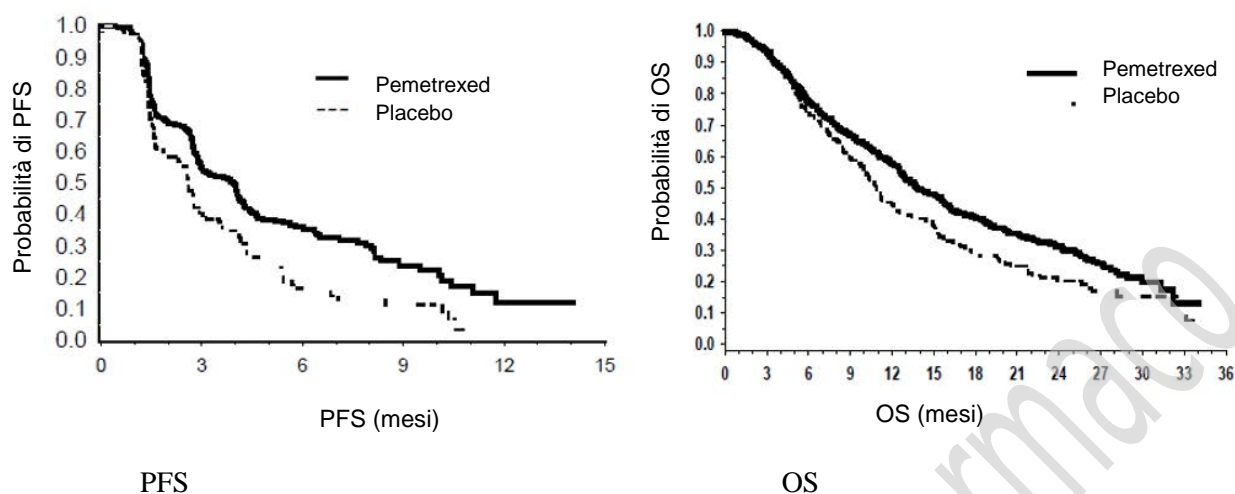
PARAMOUNT

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) (HR=0,64, IC 95%=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 (HR=0,59 IC 95%=0,47–0,74).

Dopo induzione con pemetrexed più cisplatino (4 cicli), il trattamento con pemetrexed ha dimostrato un incremento statisticamente significativo della OS rispetto al trattamento con placebo (mediana 13,9 mesi vs. 11,0 mesi, HR=0,78, IC 95%=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 OS e della 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 OS mediana è risultata 16,9 mesi per i pazienti nel braccio pemetrexed e 14 mesi per i pazienti nel braccio placebo (HR=0,78, IC 95%=0,64–0,96). La percentuale di pazienti che hanno ricevuto un trattamento successivo a quello in studio è stata il 64,3% di quelli nel braccio pemetrexed e il 71,7% di quelli nel braccio placebo.

PARAMOUNT: Curva di Kaplan-Meier della PFS e 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)



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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del pemetrexed come singolo farmaco sono state valutate in 426 pazienti oncologici, con una diversità di tumori solidi, a dosi tra 0,2 e 838 mg/m² somministrate per infusione in un periodo di 10 minuti. Il pemetrexed ha un volume di distribuzione allo steady-state di 9 l/m². Studi *in vitro* indicano che il pemetrexed si lega alle proteine plasmatiche per circa l'81%. Il legame non è particolarmente modificato da variabili gradi di insufficienza renale. Il pemetrexed subisce un limitato metabolismo epatico. Il pemetrexed viene principalmente eliminato nelle urine, con il 70–90% della dose somministrata che è ritrovata immodificata nelle urine nelle prime 24 ore dopo la somministrazione. Gli studi *in vitro* indicano che il pemetrexed è eliminato attivamente dal trasportatore degli anioni organici OAT3. La clearance totale sistemica del pemetrexed è di 91,8 ml/min e l'emivita di eliminazione plasmatica è 3,5 ore in pazienti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina di 90 ml/min). La variabilità della clearance tra i pazienti è modesta essendo pari al 19,3%. L'esposizione totale sistemica (AUC) e la massima concentrazione plasmatica del pemetrexed aumentano in modo proporzionale alla dose. La farmacocinetica di pemetrexed è costante durante i cicli di trattamento multipli.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del 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 medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni

Soluzione ricostituita e per infusione

Se preparate come indicato, le soluzioni di pemetrexed ricostituite e per infusione non contengono conservanti antimicrobici. 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. 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 dovrebbero 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, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di Tipo I con tappo di gomma (gomma bromobutilica rivestita con fluoropolimero) contenente 100, 500 o 1.000 mg di pemetrexed.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Durante la ricostituzione e l'ulteriore diluizione del pemetrexed per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.
2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di Pemetrexed medac 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, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed. Scuotere con delicatezza ogni flaconcino finché la polvere non è completamente solubilizzata. La soluzione così ottenuta è chiara ed è variabile da incolore a giallo senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è tra 6,6 e 7,8. **È necessaria un'ulteriore diluizione.**

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, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed. Scuotere con delicatezza ogni flaconcino finché la polvere non è completamente solubilizzata. La soluzione così ottenuta è chiara ed è variabile da incolore a giallo senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è tra 6,6 e 7,8. **È necessaria un'ulteriore diluizione.**

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, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed. Scuotere con delicatezza ogni flaconcino finché la polvere non è completamente solubilizzata. La soluzione così ottenuta è chiara ed è variabile da incolore a giallo 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.
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 stravasamento di pemetrexed. Sono stati riportati alcuni casi di stravasamento di pemetrexed che non sono stati considerati gravi dallo sperimentatore. Lo stravasamento deve essere gestito secondo le procedure standard come per altri agenti non vescicanti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

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

| | |
|------------------|---------------------------|
| EU/1/15/1038/001 | Pemetrexed medac 100 mg |
| EU/1/15/1038/002 | Pemetrexed medac 500 mg |
| EU/1/15/1038/003 | Pemetrexed medac 1.000 mg |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 novembre 2015
Data del rinnovo più recente: 19 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, n°1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Spagna

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Repubblica Ceca

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea 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).