

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PEMETREXED EG 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 25 mg di pemetrexed (come 30,21 mg di pemetrexed disodico emipentaidrato).

Il flaconcino da 4 ml contiene 100 mg di pemetrexed (come 120,83 mg di pemetrexed disodico emipentaidrato).

Il flaconcino da 20 ml contiene 500 mg di pemetrexed (come 604,13 mg di pemetrexed disodico emipentaidrato).

Eccipienti con effetto noto:

1 ml di concentrato contiene circa 3,18 mg di sodio.

Il flaconcino da 4 ml contiene circa 13 mg di sodio.

Il flaconcino da 20 ml contiene circa 63 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara, incolore o di colore variabile da giallo chiaro a giallo-verde chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Mesotelioma pleurico maligno

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

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Pemetrexed in associazione con cisplatino

La dose raccomandata di pemetrexed è di 500 mg/m² di superficie corporea da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose di cisplatino raccomandata è di 75 mg/m² di superficie corporea da somministrare per infusione in 2 ore, circa 30 minuti dopo aver

completato l'infusione di pemetrexed il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. I pazienti devono ricevere un adeguato trattamento antiemetico e un'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 è di 500 mg/m² di superficie corporea, da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni.

Schema di premedicazione

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

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

Monitoraggio

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

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

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

Aggiustamenti della dose

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

Tabella 1 – Tabella di variazione della dose per pemetrexed (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Tossicità ematologiche

ANC al nadir $< 500/\text{mm}^3$ e piastrine al nadir $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% della dose precedente (sia pemetrexed che cisplatino).
Piastrine al nadir $< 50.000/\text{mm}^3$ indipendentemente dall'ANC al nadir	75% della dose precedente (sia pemetrexed che cisplatino).
Piastrine al nadir $< 50.000/\text{mm}^3$ associato a sanguinamento ^a , indipendentemente dall'ANC al nadir	50% della dose precedente (sia pemetrexed che cisplatino).

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

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

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

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

Pazienti anziani

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

Danno 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 \geq 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).

Compromissione della funzionalità 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 insufficienza 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).

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.

Modo di somministrazione

Per le precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione di pemetrexed, si rimanda al paragrafo 6.6.

Pemetrexed deve essere somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. Per le istruzioni sulla diluizione di pemetrexed prima della somministrazione, si rimanda al paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Somministrazione concomitante del vaccino anti-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 ≥ 1500 cellule/mm³ e la conta piastrinica ≥ 100.000 cellule/mm³. Le riduzioni di dose per i cicli successivi sono in base all'ANC al nadir, alla conta piastrinica e al massimo grado di tossicità non-ematologica osservato durante il precedente ciclo di terapia (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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

Pazienti con danno renale da lieve a moderato (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 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.

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'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. Si consiglia ai maschi sessualmente maturi di non procreare durante il trattamento e nei 6 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 (vedere paragrafo 4.6).

Casi di polmonite atipica 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.

Il flaconcino da 4 ml di PEMETREXED EG 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene circa 13 mg di sodio.

Il flaconcino da 20 ml di PEMETREXED EG 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene circa 63 mg di sodio.

Questo deve essere preso in considerazione dai pazienti con una dieta a controllato regime di sodio.

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) potrebbero 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 \geq 80 ml/min), dosi elevate di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, come ibuprofene a dosi $>$ 1600 mg/die) e acido acetilsalicilico ad alte dosi (\geq 1,3 g/die) possono ridurre l'eliminazione del pemetrexed e di conseguenza aumentare il verificarsi degli eventi avversi del 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 \geq 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 lieve a moderata 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 farmaci 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 anti-febbre gialla: Rischio di fatale malattia da vaccinazione generalizzata (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante sconsigliato: Vaccini vivi attenuati (eccetto il vaccino per la febbre gialla, per il quale l'uso contemporaneo è controindicato): rischio di malattia sistemica, con possibile esito fatale. Il rischio aumenta in soggetti che sono già immunosoppressi a causa della malattia di base. Usare un vaccino inattivato quando esiste (poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un metodo anticoncezionale efficace durante il trattamento con pemetrexed. Il pemetrexed può avere effetti dannosi a livello genetico. Si consiglia ai maschi sessualmente maturi di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. Si raccomandano misure contraccettive o l'astinenza.

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 al seno

Non è noto se il pemetrexed viene secreto nel latte umano e non possono essere escluse reazioni avverse nei lattanti. 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 condotti studi relativamente agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. È stato tuttavia riportato che pemetrexed può causare 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

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 indesiderati 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 epidermica tossica.

Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati che sono stati riportati in più del 5% dei 168 pazienti con mesotelioma che sono stati randomizzati per ricevere cisplatino e pemetrexed e in 163 pazienti con mesotelioma randomizzati per ricevere cisplatino come singolo farmaco. In entrambi i bracci di trattamento, questi pazienti non pretrattati hanno ricevuto un'integrazione di acido folico e vitamina B₁₂ per tutta la durata del trattamento.

Stima della frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Entro ciascun gruppo di frequenze, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Evento*	Pemetrexed/cisplatino		Cisplatino	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3 – 4 (%)	Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3 – 4 (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Riduzione dei neutrofili, granulociti	56.0	23.2	13.5	3.1
		Riduzione dei leucociti	53.0	14.9	16.6	0.6
		Riduzione dell'emoglobina	26.2	4.2	10.4	0.0
		Riduzione delle piastrine	23.2	5.4	8.6	0.0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disidratazione	6.5	4.2	0.6	0.6
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Neuropatia sensitiva	10.1	0.0	9.8	0.6
	Comune	Alterazioni del senso del gusto	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite	5.4	0.0	0.6	0.0
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	16.7	3.6	8.0	0.0
		Vomito	56.5	10.7	49.7	4.3
		Stomatite/faringite	23.2	3.0	6.1	0.0
		Nausea	82.1	11.9	76.7	5.5
		Anoressia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Stitichezza	11.9	0.6	7.4	0.6

	Comune	Dispepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0***	5.5	0.0***
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Aumento della creatinina	10.7	0.6	9.8	1.2
		Riduzione della clearance della creatinina **	16.1	0.6	17.8	1.8
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza	47.6	10.1	42.3	9.2

* Con riferimento ai National Cancer Institute CTC versione 2 per ogni grado di tossicità, ad eccezione del termine "riduzione della clearance della creatinina".

** Derivato dal termine "renale/urogenitale altro".

*** In accordo con i National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), l'alterazione del senso del gusto e l'alopecia devono essere riportate esclusivamente come Grado 1 o 2.

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

Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprende: insufficienza renale, infezione, piressia, neutropenia febbrile, aumento di AST, ALT e GGT, orticaria e dolore toracico.

Una tossicità clinicamente rilevante secondo CTC, riportata in una percentuale $< 1\%$ dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprende: aritmia, e neuropatia motoria.

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati che sono stati riportati in più del 5% dei 265 pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed come singolo farmaco con un'integrazione di acido folico e vitamina B12 e nei 276 pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere docetaxel come singolo farmaco. Tutti i pazienti hanno avuto una diagnosi di carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico e hanno ricevuto una precedente chemioterapia.

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Evento*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	Tossicità di grado 3-4 (%)	Tutti i gradi di tossicità (%)	Tossicità di grado 3-4 (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Riduzione dei neutrofilii/granulociti	10.9	5.3	45.3	40.2
		Riduzione dei leucociti	12.1	4.2	34.1	27.2
		Riduzione dell'emoglobina	19.2	4.2	22.1	4.3
	Comune	Riduzione delle piastrine	8.3	1.9	1.1	0.4
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	12.8	0.4	24.3	2.5
		Vomito	16.2	1.5	12.0	1.1

		Stomatite/faringite	14.7	1.1	17.4	1.1
		Nausea	30.9	2.6	16.7	1.8
		Anoressia	21.9	1.9	23.9	2.5
	Comune	Stitichezza	5.7	0.0	4.0	0.0
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento di SGPT (ALT)	7.9	1.9	1.4	0.0
		Aumento di SGOT (AST)	6.8	1.1	0.7	0.0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea/desquamazione	14.0	0.0	6.2	0.0
	Comune	Prurito	6.8	0.4	1.8	0.0
		Alopecia	6.4	0.4**	37.7	2.2**
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza	34.0	5.3	35.9	5.4
	Comune	Febbre	8.3	0.0	7.6	0.0

* Con riferimento ai National Cancer Institute CTC versione 2 per ogni grado di tossicità.

** In accordo con i National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), l'alopecia deve essere riportata esclusivamente come Grado 1 o 2.

Per la funzione di questa tabella è stato usato un cut-off del 5% per l'inclusione di tutti gli eventi per i quali colui che ha riportato i dati ha considerato che ci fosse una possibile relazione con il pemetrexed.

Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed, comprendono: infezione senza neutropenia, neutropenia febbrile, reazione allergica/ipersensibilità, aumento della creatininemia, neuropatia motoria, neuropatia sensitiva, eritema multiforme e dolore addominale.

Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale $< 1\%$ dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed, comprendono aritmia sopraventricolare.

Le tossicità di laboratorio clinicamente rilevanti di grado 3 e grado 4 sono state simili tra i risultati integrati di Fase 2 da tre studi con pemetrexed come singolo farmaco (n = 164) e lo studio di Fase 3 con pemetrexed come singolo farmaco sopra descritto, ad eccezione della neutropenia (12,8% vs. 5,3%, rispettivamente) e dell'aumento dell'alanina aminotransferasi (15,2% vs. 1,9%, rispettivamente). Queste differenze sono state probabilmente dovute alle differenze nella popolazione dei pazienti, poiché gli studi di Fase 2 comprendevano sia pazienti non pretrattati che pazienti pesantemente pretrattati con cancro della mammella e preesistenti metastasi epatiche e/o test della funzionalità epatica con valori basali anormali.

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati considerati possibilmente correlati al farmaco in studio che sono stati riportati in più del 5% degli 839 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, randomizzati a ricevere cisplatino e pemetrexed e 830 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, randomizzati a ricevere cisplatino e gemcitabina. Tutti i pazienti hanno ricevuto le suddette terapie come primo trattamento per il carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ed i pazienti di entrambi i bracci di trattamento hanno ricevuto un'integrazione di acido folico e vitamina B₁₂ per tutta la durata dello studio.

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Evento**	Pemetrexed/cisplatino (N = 839)		Gemcitabina/cisplatino (N = 830)	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	Tossicità di grado 3-4 (%)	Tutti i gradi di tossicità (%)	Tossicità di grado 3-4 (%)

Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Riduzione dell'emoglobina	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		Riduzione dei neutrofiligranulociti	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		Riduzione dei leucociti	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		Riduzione delle piastrine	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia sensitiva	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Alterazione del senso del gusto	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		Vomito	39.7	6.1	35.5	6.1
		Anoressia	26.6	2.4*	24.2	0.7*
		Stipsi	21.0	0.8	19.5	0.4
		Stomatite/Faringite	13.5	0.8	12.4	0.1
	Diarrea senza colostomia	12.4	1.3	12.8	1.6	
	Comune	Dispepsia/Pirosi	5.2	0.1	5.9	0.0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***
	Comune	Eruzione cutanea/desquamazione	6.6	0.1	8.0	0.5
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Aumento della creatinina	10.1*	0.8	6.9*	0.5
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza	42.7	6.7	44.9	4.9

* Valori P < 0.05 confrontando i due bracci pemetrexed/cisplatino e gemcitabina/cisplatino, utilizzando il Fisher Exact Test.

** Con riferimento ai National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) per ogni grado di tossicità.

*** In accordo con i National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), l'alterazione del gusto e l'alopecia devono essere riportate esclusivamente come Grado 1 o 2.

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

Una tossicità clinicamente rilevante, riportata in una percentuale $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$ dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprende: aumento di AST,

aumento di ALT, infezione, neutropenia febbrile, insufficienza renale, ipertensione, disidratazione, congiuntivite, e diminuzione della clearance della creatinina. Una tossicità clinicamente rilevante, riportata in una percentuale < 1% dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprende: aumento della GGT, dolore toracico, aritmia, e neuropatia motoria.

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

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

Classificazione sistemica organica	Frequenza*	Evento**	Pemetrexed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	Tossicità di grado 3-4 (%)	Tutti i gradi di tossicità (%)	Tossicità di grado 3-4 (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Riduzione dell'emoglobina	18.0	4.5	5.2	0.5
	Comune	Riduzione dei leucociti	5.8	1.9	0.7	0.2
		Riduzione dei neutrofilii	8.4	4.4	0.2	0.0
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia sensitiva	7.4	0.6	5.0	0.2
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	17.3	0.8	4.0	0.2
		Anoressia	12.8	1.1	3.2	0.0
	Comune	Vomito	8.4	0.3	1.5	0.0
		Mucosite/Stomatiti	6.8	0.8	1.7	0.0
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento di ALT (SGPT)	6.5	0.1	2.2	0.0
		Aumento di AST (SGOT)	5.9	0.0	1.7	0.0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea/desquamazione	8.1	0.1	3.7	0.0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza	24.1	5.3	10.9	0.7
	Comune	Dolore	7.6	0.9	4.5	0.0
		Edema	5.6	0.0	1.5	0.0
Patologie renali e urinarie	Comune	Patologie renali****	7.6	0.9	1.7	0.0

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

* Definizione della frequenza: Molto comune (≥ 1/10); Comune > 5% - < 10%. Per la funzione di questa

tabella è stato usato un cut-off del 5% per l'inclusione di tutti gli eventi per i quali colui che ha riportato i dati ha considerato che ci fosse una possibile relazione con il pemetrexed.

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

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

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

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

Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale $< 1\%$ dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed, comprendono: reazione allergica/ipersensibilità, eritema multiforme, aritmia sopraventricolare ed embolia polmonare.

Per i pazienti che sono stati randomizzati a ricevere pemetrexed (N=800) è stata valutata la sicurezza. Per pazienti che hanno ricevuto ≤ 6 cicli di pemetrexed in mantenimento (N=519), è stata valutata l'incidenza delle reazioni avverse, e comparata ai pazienti che hanno ricevuto > 6 cicli di pemetrexed (N=281). Aumenti delle reazioni avverse (tutti i gradi di tossicità) sono stati osservati con una esposizione più lunga. Un significativo aumento della incidenza di neutropenia di Grado 3/4 possibilmente correlato al medicinale in studio è stato osservato con una esposizione più lunga al pemetrexed (≤ 6 cicli: 3.3%, > 6 cicli: 6.4%: $p = 0.046$). Non sono state osservate differenze statisticamente significative in nessuna altra reazione avversa individuale di Grado 3/4/5 con una esposizione più lunga.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sono stati riportati casi non comuni di insufficienza renale acuta con pemetrexed da solo o in associazione ad altri agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.4).

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

Casi rari di "fenomeno di recall da radiazioni" sono stati riportati in pazienti che sono stati trattati con

radioterapia in precedenza (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Sono stati segnalati rari casi di shock anafilattico.

Con frequenza non nota è stato segnalato edema eritematoso soprattutto agli 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 all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9. Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio riportati comprendono neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite, polineuropatia sensitiva ed eruzione 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: Analoghi dell'acido folico, codice ATC: L01BA04

Il 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 timidilatosintetasi (TS), la diidrofolato reductasi (DHFR) e la glicinamide-ribonucleotide-formil transferasi (GARFT) che sono enzimi chiave folato-dipendenti per la biosintesi *de novo* dei nucleotidi timidina e purina. Il pemetrexed è trasportato all'interno delle cellule sia per mezzo del carrier del folato ridotto che dai sistemi di trasporto delle proteine di membrana leganti il folato. Una volta all'interno della cellula, il pemetrexed è rapidamente ed efficacemente convertito alle forme poliglutammate tramite l'enzima foli-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 pemetrexed in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nelle indicazioni autorizzate (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia clinica

Mesotelioma

EMPHACIS, uno studio di fase 3 in cieco, multicentrico, randomizzato di pemetrexed più cisplatino verso cisplatino su pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno, ha dimostrato che i pazienti trattati

con pemetrexed e cisplatino hanno avuto un vantaggio clinicamente significativo di 2,8 mesi nella sopravvivenza mediana rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo cisplatino.

Durante lo studio, basse dosi di acido folico e vitamina B₁₂ sono state aggiunte alla terapia dei pazienti per ridurre la tossicità. L'analisi primaria di questo studio è stata condotta sulla popolazione di tutti i pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata ad un braccio di trattamento che riceveva il 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:

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 assoluta mediana (mesi) (95% IC)	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 (mesi) (95% IC)	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 (95 % IC)	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	
Tasso di risposta assoluta ** (95% IC)	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	

Abbreviazioni: 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/m² è stato studiato come singolo farmaco su 64 pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno. La percentuale di risposta complessiva è stata del 14,1%.

NSCLC, trattamento di seconda linea

Uno studio di fase 3 in aperto, multicentrico, randomizzato di pemetrexed verso docetaxel su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (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 pemetrexed (ITT n = 288). Una precedente chemioterapia non includeva pemetrexed. Un'analisi dell'impatto dell'istologia del carcinoma polmonare non a piccole cellule sull'effetto del trattamento sulla sopravvivenza globale è risultata a favore di pemetrexed rispetto a docetaxel per gli istotipi a predominanza non squamosa (n = 399, 9,3 verso 8,0 mesi, HR corretto = 0.78; 95% IC = 0.61 - 1.00, p = 0.047) ed è risultata a favore di docetaxel per gli istotipi

squamosi (n = 172, 6,2 verso 7,4 mesi, HR corretto = 1.56; 95% IC = 1.08 - 2.26, p = 0.018). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza di pemetrexed, non sono state osservate differenze clinicamente significative tra i sottogruppi istologici.

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

Efficacia di pemetrexed vs docetaxel in NSCLC - ITT population

	Pemetrexed	Docetaxel
Sopravvivenza (mesi)		
Mediana (m)	(n = 283) 8.3	(n = 288) 7.9
95% IC per mediana	(7.0 - 9.4)	(6.3 - 9.2)
HR	0.99	
95% IC per HR	(0.82- 1.20)	
p-value (HR) di non-inferiorità	0.226	
Sopravvivenza libera da progressione (mesi)		
Mediana	(n = 283) 2.9	(n = 288) 2.9
HR (95% IC)	0.97 (0.82 - 1.16)	
Tempo al fallimento del trattamento (TTTF - mesi)		
Mediana	(n = 283) 2.3	(n = 288) 2.1
HR (95% IC)	0.84 (0.71 - 0.997)	
Risposta (n: valutabili per risposta)	(n = 264)	(n = 274)
Percentuale di risposta, % (95% IC)	9.1 (5.9 - 13.2)	8.8 (5.7 - 12.8)
Stabilità di malattia (%)	45.8	46.4

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; n = grandezza della popolazione totale.

NSCLC, trattamento di prima linea

Uno studio di fase 3 in aperto, multicentrico, randomizzato di pemetrexed più cisplatino verso gemcitabina più cisplatino su pazienti non pretrattati con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico (stadio IIIb o IV) ha mostrato che pemetrexed più cisplatino (popolazione Intent-To-Treat [ITT] n = 862) ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un'efficacia clinica simile a quella di gemcitabina più cisplatino (ITT n = 863) nella sopravvivenza globale (hazard ratio corretto 0.94; 95% 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) e la percentuale di risposta complessiva sono risultate simili tra i due bracci di trattamento: la PFS mediana era di 4,8 mesi per pemetrexed più cisplatino rispetto ai 5,1 mesi per gemcitabina più cisplatino (hazard ratio corretto 1.04; 95% IC 0.94 - 1.15), e la percentuale di risposta complessiva era del 30,6% (95% IC 27.3 - 33.9) per pemetrexed più cisplatino rispetto a 28,2% (95% IC 25.0 - 31.4) per gemcitabina più cisplatino. I dati di PFS sono stati parzialmente confermati da una revisione indipendente (400/1.725 pazienti sono stati selezionati in maniera casuale per la revisione). Nel carcinoma polmonare non a piccole cellule l'analisi dell'impatto dell'istologia sulla sopravvivenza complessiva ha dimostrato differenze clinicamente significative a seconda del tipo istologico, vedere la tabella qui di seguito.

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

Popolazione ITT e sottogruppi istologici	Sopravvivenza assoluta mediana in mesi (95% IC)				Hazard ratio (HR) corretto (95% IC)	Superiorità p-value
	Pemetrexed + cisplatino		Gemcitabina + 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
ALTRO (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 = grandezza della popolazione totale.

^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).

Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti osservate per il 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). I pazienti hanno inoltre necessitato di una somministrazione inferiore di eritropoietina/darbopoietina (10,4% verso 18,1%, p <0,001), G-CSF / GM-CSF (3,1% verso 6,1%, p = 0.004), e preparati di ferro (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 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 isotipi 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.

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 hanno 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. 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 tempo di 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 verso 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% CI=0,64-0,96). La percentuale di pazienti che hanno ricevuto un trattamento successivo a quello in studio è stato il 64,3% di quelli nel braccio pemetrexed e il 71,7% di quelli nel braccio placebo.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acetilcisteina
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del 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 medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3. Periodo di validità

Flaconcino integro

30 mesi

Una volta aperto, usare immediatamente.

Soluzioni per infusione

Se preparate come indicato, le soluzioni di pemetrexed diluite per infusione non contengono conservanti antimicrobici. La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni per infusione di pemetrexed è stata dimostrata per 72 ore a temperatura refrigerate (2°C - 8°C). Dal punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe 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, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino integro

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Per quanto riguarda le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, fare riferimento al paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Il concentrato è contenuto in flaconcini di vetro chiaro di tipo I con tappo di tipo I in gomma clorobutilica/butilica rivestito da fluoropolimero e capsule di alluminio a strappo.

Ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed.

Confezioni con 1 flaconcino da 4 ml.

Confezioni con 1 flaconcino da 20 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 EG necessari. Ogni flaconcino contiene un eccesso di pemetrexed per facilitare l'erogazione della quantità indicata in etichetta.
3. Il volume appropriato della soluzione di pemetrexed deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con 9 mg/ml (0.9%) di soluzione di cloruro di sodio per preparazioni iniettabili, senza conservanti, e somministrata come infusione endovenosa nell'arco di 10 minuti.
4. Le soluzioni d'infusione di pemetrexed preparate come sopra indicato sono compatibili con sacche per infusione e set per la somministrazione rivestiti in polivinilcloruro e poliolefine.
5. I farmaci per infusione parenterale devono essere controllati nel loro aspetto prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e di un'alterazione del colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata 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. Si raccomanda l'uso di 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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

043723016 - "25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 4 ml

043723028 - "25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 20 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 Agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco