

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Pemetrexed Sandoz BV 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

Medicinale equivalente

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

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

#### **1 Che cos'è Pemetrexed Sandoz BV e a cosa serve**

Pemetrexed Sandoz BV è un medicinale usato nel trattamento dei tumori.

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

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

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

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

Questo medicinale è solo per l'uso negli adulti.

#### **2 Cosa deve sapere prima di usare Pemetrexed Sandoz BV**

##### **Non usi Pemetrexed Sandoz BV:**

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

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista ospedaliero prima di ricevere Pemetrexed Sandoz BV.

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

Prima di ogni infusione, le saranno effettuati dei prelievi di sangue per valutare se ha una sufficiente funzionalità renale ed epatica e per controllare che abbia abbastanza cellule nel sangue per ricevere Pemetrexed Sandoz BV. Il medico può decidere di modificare la dose o ritardare il trattamento a seconda delle sue condizioni generali e se il numero di cellule nel suo sangue risultasse essere troppo basso. Inoltre, se sta ricevendo cisplatino, il medico si assicurerà che lei sia adeguatamente idratato e che riceva un appropriato trattamento prima e dopo aver ricevuto cisplatino per prevenire il vomito.

Se è stato sottoposto o dovrà essere sottoposto a radioterapia, lo comunichi al medico, poiché con Pemetrexed Sandoz BV si può verificare una reazione precoce o ritardata dovuta alla radioterapia.

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

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

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

### **Bambini e adolescenti**

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Pemetrexed Sandoz BV nella popolazione pediatrica.

### **Altri medicinali e Pemetrexed Sandoz BV**

Informi il medico se sta assumendo un qualsiasi medicinale per il dolore o per un processo infiammatorio (tumefazione), come i medicinali chiamati “farmaci antinfiammatori non steroidei” (FANS), compresi i medicinali acquistati senza prescrizione medica (come l’ibuprofene). Ci sono molti tipi di FANS con diversa durata di attività. In base alla data prevista per l’infusione di Pemetrexed Sandoz BV e/o alla sua funzionalità renale, il medico dovrà consigliarla su quali medicinali può assumere e quando può assumerli. Se non è sicuro, chiedi al medico o al farmacista se qualcuno dei suoi medicinali è un FANS.

Informi il medico o il farmacista ospedaliero se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali acquistati senza prescrizione medica.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

#### **Gravidanza**

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

#### **Allattamento al seno**

Se sta allattando al seno, informi il medico. L’allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Pemetrexed Sandoz BV.

#### **Fertilità**

Si consiglia agli uomini di non concepire un figlio durante il trattamento con Pemetrexed Sandoz BV e fino ai 6 mesi successivi e quindi di usare un contraccettivo efficace durante il trattamento con Pemetrexed Sandoz BV e per i 6 mesi successivi. Se desidera concepire un figlio durante il trattamento

o nei 6 mesi successivi, chiedi consiglio al medico o al farmacista. Si consiglia di chiedere informazioni sulle modalità di conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

### **Pemetrexed Sandoz BV contiene sodio e glicole propilenico**

#### Pemetrexed Sandoz BV 100 mg (flaconcino da 4 ml):

Questo medicinale contiene meno di 1 mmoli di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente privo di sodio. Questo medicinale contiene 200 mg di glicole propilenico in ciascun flaconcino.

#### Pemetrexed Sandoz BV 500 mg (flaconcino da 20 ml):

Questo medicinale contiene 55,6 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ciascun flaconcino. Questo equivale al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Questo medicinale contiene 1000 mg di glicole propilenico in ciascun flaconcino.

#### Pemetrexed Sandoz BV 1000 mg (flaconcino da 40 ml):

Questo medicinale contiene 111,2 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ciascun flaconcino. Questo equivale al 6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Questo medicinale contiene 2000 mg di glicole propilenico in ciascun flaconcino.

### **3. Come usare Pemetrexed Sandoz BV**

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

La dose di Pemetrexed Sandoz BV è 500 mg per ogni metro quadro di superficie corporea. La sua altezza e il suo peso vengono misurati per calcolare la sua superficie corporea. Il medico userà questa superficie corporea per calcolare la dose giusta per lei. Questo dosaggio può essere aggiustato o il trattamento può essere ritardato a seconda dell'esame del sangue e delle sue condizioni generali. Un farmacista ospedaliero, un infermiere o un medico avrà miscelato la soluzione di Pemetrexed Sandoz BV con una soluzione per preparazioni iniettabili di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio 50 mg/ml (5 %) prima di somministrargliela.

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

#### Quando Pemetrexed Sandoz BV è usato in associazione con cisplatino:

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

Di norma lei dovrebbe ricevere l'infusione una volta ogni 3 settimane.

#### Medicinali aggiuntivi:

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

**Integratore vitaminico:** il medico le prescriverà acido folico (vitamina) o un prodotto multivitaminico contenente acido folico (350-1000 microgrammi) per via orale che deve assumere una volta al giorno

mentre è in trattamento con Pemetrexed Sandoz BV. Deve assumerne almeno 5 dosi durante i sette giorni precedenti la prima dose di Pemetrexed Sandoz BV. Deve continuare ad assumere l'acido folico per 21 giorni dopo l'ultima dose di Pemetrexed Sandoz BV. Riceverà inoltre un'iniezione di vitamina B<sub>12</sub> (1000 microgrammi) nella settimana prima della somministrazione di Pemetrexed Sandoz BV e poi circa ogni 9 settimane (corrispondenti a 3 cicli di trattamento con Pemetrexed Sandoz BV). La vitamina B<sub>12</sub> e l'acido folico le sono somministrati per ridurre i possibili effetti tossici del trattamento antitumorale.

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

#### 4. Possibili effetti indesiderati

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

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

- Febbre o infezione (comune): se ha una temperatura corporea di 38°C o più alta, sudorazione o altri segni di infezione (poiché potrebbe avere meno globuli bianchi del normale che è molto comune). L'infezione (sepsi) può essere grave e potrebbe portare alla morte.
- Se comincia ad avvertire dolore al torace (comune) o ad avere un aumento del battito cardiaco (non comune).
- Se ha dolore, arrossamento, gonfiore o ferite in bocca (molto comune).
- Reazione allergica: se sviluppa eruzione cutanea (molto comune)/sensazione di bruciore o formicolio (comune), oppure febbre (comune). Raramente, le reazioni cutanee possono essere gravi e potrebbero portare alla morte.  
Contatti il medico se compare una grave eruzione cutanea, o prurito, o si formano vesciche (sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi tossica epidermica).
- Se avverte stanchezza, si sente svenire, si sente mancare facilmente il respiro o è pallido (poiché potrebbe avere meno emoglobina del normale che è molto comune).
- Se presenta un sanguinamento dalle gengive, dal naso o dalla bocca o qualsiasi sanguinamento che non tende a cessare, urine di colorazione rossastra o leggermente rosa, lividi imprevisti (poiché potrebbe avere meno piastrine del normale che è molto comune).
- Se avverte una improvvisa mancanza di respiro, intenso dolore al torace o ha tosse con sangue nell'espettorato (non comune) (può indicare un coagulo di sangue nei vasi sanguigni polmonari).

Gli effetti indesiderati con Pemetrexed Sandoz BV possono comprendere:

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

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

**Comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

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

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

- Insufficienza renale acuta
- Aumento del battito cardiaco
- Infiammazione della parete interna dell'esofago si è manifestata con Pemetrexed Sandoz BV /radioterapia
- Colite (infiammazione della parete interna del colon che potrebbe associarsi a sanguinamento intestinale o rettale)
- Polmonite interstiziale (piccole cicatrici intorno agli alveoli polmonari)
- Edema (liquido in eccesso nel tessuto corporeo, che causa gonfiore).  
Alcuni pazienti hanno avuto un attacco cardiaco, un ictus o un "mini-ictus", durante il trattamento con Pemetrexed Sandoz BV, di solito in associazione con un'altra terapia antitumorale.
- Pancitopenia – bassa conta combinata di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.
- Una polmonite attinica (piccole cicatrici intorno agli alveoli polmonari da correlarsi alla radioterapia) potrebbe manifestarsi in pazienti sottoposti a radioterapia prima, durante o dopo l'infusione di Pemetrexed Sandoz BV.
- Sono stati riportati dolore alle estremità, bassa temperatura corporea e alterazione del colorito cutaneo.
- Coaguli di sangue nei vasi sanguigni polmonari (embolia polmonare).

**Rari** (possono interessare fino a 1 paziente su 1000)

- Fenomeni di recall da radiazioni (eruzione cutanea simile ad una grave scottatura solare), che possono presentarsi a carico delle zone della pelle precedentemente esposte a radioterapia da giorni ad anni dopo l'irradiazione.
- Formazione di bolle (malattie della pelle che causano vescicole) - che includono la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica.
- Anemia emolitica immuno-mediata (distruzione dei globuli rossi dovuta ad anticorpi).
- Epatite (infiammazione del fegato).
- Shock anafilattico (grave reazione allergica).

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

- Rigonfiamento con dolore e arrossamento agli arti inferiori
- Produzione di urina aumentata
- Sete e aumentato consumo d'acqua

- Ipernatremia - elevati livelli di sodio nel sangue
- Infiammazione della pelle, soprattutto degli arti inferiori con gonfiore, dolore e rossore

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

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

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

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

### **5. Come conservare Pemetrexed Sandoz BV**

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

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

#### Flaconcino chiuso

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Dopo prima apertura

##### *Flaconcino 100 mg*

Il prodotto deve essere usato immediatamente. Aliquote di prodotto non utilizzato devono essere eliminate.

##### *Flaconcino 500 mg e 1000 mg*

La stabilità del prodotto è stata dimostrata per 7 giorni quando conservato a 2°C-8°C, protetto dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la manipolazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

#### Dopo diluizione

##### *Flaconcino 100 mg*

La stabilità della soluzione preparata per l'infusione è stata dimostrata per 3 giorni in frigorifero a 2-8°C, protetta dalla luce.

##### *Flaconcino 500 mg e 1000mg*

La stabilità della soluzione preparata per l'infusione è stata dimostrata per 7 giorni a temperatura ambiente protetta dalla luce e per 14 giorni in frigorifero a 2°C-8°C, protetta dalla luce

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Pemetrexed Sandoz BV**

Il principio attivo è pemetrexed (come pemetrexed disodico emipentaidrato).

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 25 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico emipentaidrato).

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

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

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

Gli altri componenti sono sodio tiosolfato pentaidrato (E539), glicole propilenico (E1520), acido cloridrico (per la regolazione del pH), sodio idrossido (E524) (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Pemetrexed Sandoz BV e contenuto della confezione**

Pemetrexed Sandoz BV è un concentrato per soluzione per infusione. E' una soluzione limpida, dall'incolore al giallo o giallo-verde. Soluzione praticamente priva di particelle.

Pemetrexed Sandoz BV è confezionato in flaconcino di vetro di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura a ghiera in alluminio e sigillo a strappo in plastica di colore azzurro.

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

Ogni confezione contiene 1 flaconcino (con rivestimento o senza).

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore**

*Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:*

Sandoz BV  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Paesi Bassi

*Rappresentante locale per l'Italia: Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA), Italia*

*Produttore*

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestrasse 11,  
4866 Unterach am Attersee,  
Austria

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

|             |   |
|-------------|---|
| Austria     | Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |
| Belgio      | Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie            |
| Bulgaria    | Пеметрексед Сандоз 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор                  |
| Danimarca   | Pemetrexed Hexal  |
| Finlandia   | Pemetrexed Hexal 25 mg/ml<br>Infuusiokonsentraatti, liuosta varten            |
| Francia     | Pemetrexed GNR 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion                     |
| Germania    | Pemetrexed HEXAL 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung    |
| Grecia      | Pemetrexed/EBEWE 25mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση   |
| Irlanda     | Pemetrexed Rowex 25 mg/ml concentrate for solution for Infusion               |
| Islanda     | Pemetrexed Hexal 25 mg/ml Konzentrat til infusionsvæske, opløsning            |
| Italia      | Pemetrexed Sandoz BV  |
| Lituania    | Pemetrexed Ebewe 25mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui                     |
| Norvegia    | Pemetrexed Hexal  |
| Paesi Bassi | Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie           |
| Polonia     | Pemetrexed Sandoz   |
| Portogallo  | Pemetrexed Sandoz   |
| Slovenia    | Pemetreksed Sandoz 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje           |
| Spagna      | Pemetrexed Ebewe 25mg/ml concentrado para solución para perfusión             |
| Svezia      | Pemetrexed Hexal 25 mg/ml Konzentrat till infusionsvätska, lösning            |

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Precauzioni speciali per l'impiego e la manipolazione

***Le soluzioni di pemetrexed sono monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da esso devono essere smaltiti in accordo con la normativa locale vigente per gli agenti citotossici***

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 Sandoz BV necessari. Ogni flaconcino contiene un eccesso di pemetrexed concentrato per facilitare l'erogazione della quantità indicata in etichetta.



3. L'appropriato volume di pemetrexed concentrato deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con una soluzione (senza conservanti) per preparazioni iniettabili di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio 50 mg/ml (5 %) e somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti.
4. Le soluzioni di infusione di pemetrexed preparate come sopra indicato sono compatibili con sacche per infusione e set per la somministrazione rivestiti in polivinilcloruro e poliolefine.
5. Prima della somministrazione, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

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

#### 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  $\geq 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup> e le piastrine devono essere  $\geq 100.000$  cellule/mm<sup>3</sup>. La clearance della creatinina deve essere  $\geq 45$  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  $\leq 3$  volte il limite superiore del valore normale. Fosfatasi alcalina, AST e ALT  $\leq 5$  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 Sandoz BV usato come singolo farmaco o in associazione con cisplatino.

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

<sup>a</sup> 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), Pemetrexed Sandoz BV 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.

| <b>Tabella 2 – Tabella di variazione della dose per pemetrexed (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Tossicità non-ematologica <sup>a, b</sup></b> |  |  |
|--|--|--|
|  | <b>Dose di pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Dose di cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| 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                  |

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> 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.

| <b>Tabella 3 –Variazione della dose per pemetrexed (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Neurotossicità</b> |  |  |
|---|--|--|
| Grado CTC <sup>a</sup>  | <b>Dose di pemetrexed (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Dose di cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| 0 – 1   | 100 % della dose precedente                  | 100 % della dose precedente                  |
| 2   | 100 % della dose precedente                  | 50 % della dose precedente                   |

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

Il trattamento con Pemetrexed Sandoz BV 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.

#### *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.

*Pazienti con 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).

*Pazienti con insufficienza 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).

Agenzia Italiana del Farmaco