

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pemetrexed Ever Pharma 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml contiene 25 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodio emipentaidrato).

Un flaconcino da 4 ml contiene 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodio emipentaidrato).

Un flaconcino da 20 ml contiene 500 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodio emipentaidrato).

Un flaconcino da 40 ml contiene 1000 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodio emipentaidrato).

#### Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene 2,7 mg/ml di sodio.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione

Il concentrato è una soluzione acquosa, limpida, leggermente gialla o giallo-verde.

Il pH è tra 7,5 e 8,1.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### Mesotelioma pleurico maligno

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

##### Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule

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

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

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

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

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

### *Pemetrexed in associazione con cisplatino*

La dose raccomandata di pemetrexed è di 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> di superficie corporea, da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni.

### *Schema di pre-medicazione*

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

Per ridurre la tossicità, i pazienti trattati con pemetrexed devono inoltre ricevere un'integrazione vitaminica (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono assumere giornalmente per via orale acido folico o un prodotto multivitaminico contenente acido folico (350-1000 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 B<sub>12</sub> (1000 microgrammi) nella settimana precedente la prima dose di pemetrexed e successivamente una volta ogni tre cicli. Le successive iniezioni di vitamina B<sub>12</sub> possono essere somministrate lo stesso giorno di pemetrexed.

### *Monitoraggio*

I pazienti che ricevono pemetrexed devono essere sottoposti prima di ogni somministrazione ad un controllo con un esame ematologico completo, comprendente la conta leucocitaria con formula (WCC) e la conta piastrinica. Prima della somministrazione di ogni chemioterapia devono essere effettuati gli esami chimici ematologici per valutare la funzionalità renale ed epatica. Prima di iniziare un ciclo di chemioterapia, è necessario che i pazienti abbiano i seguenti valori: la conta totale dei neutrofili (ANC) deve essere  $\geq 1.500$  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 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 ≥ 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 ≥ di Grado 2 in accordo con i National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) (v2.0; NCI 1998).	

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

<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>		
	Dose di pemetrexed (mg/m <sup>2</sup> )	Dose di cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
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>	Dose di pemetrexed (mg/m <sup>2</sup> )	Dose di Cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
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 deve essere interrotto se un paziente manifesta una qualsiasi tossicità ematologica o non-ematologica di grado 3 o 4 dopo 2 riduzioni della dose o immediatamente se viene osservata neurotossicità di grado 3 o 4.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

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

Pemetrexed viene principalmente eliminato immodificato per escrezione renale. Negli studi clinici, pazienti con clearance della creatinina  $\geq 45$  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 compromissione epatica*

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

#### Modo di somministrazione

Per uso endovenoso dopo diluizione.

Pemetrexed Ever Pharma deve essere somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. Per istruzioni sulla diluizione di Pemetrexed Ever Pharma prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il pemetrexed può sopprimere la funzione del midollo osseo come evidenziato dalla neutropenia, trombocitopenia e anemia (o pancitopenia) (vedere paragrafo 4.8). La mielosoppressione è di solito la tossicità dose limitante. I pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda la mielosoppressione durante la terapia e il pemetrexed non deve essere somministrato ai pazienti finché la conta totale dei neutrofili (ANC) non ritorna  $\geq 1500$  cellule/mm<sup>3</sup> e la conta piastrinica  $\geq 100.000$  cellule/mm<sup>3</sup>. Le riduzioni di dose per i cicli successivi sono in base all'ANC al nadir, alla conta piastrinica e al massimo grado di tossicità non-ematologica osservato durante il precedente ciclo di terapia (vedere paragrafo 4.2).

Quando è stato somministrato un pre-trattamento con acido folico e vitamina B<sub>12</sub> sono state riportate una tossicità inferiore e una riduzione delle tossicità non-ematologica ed ematologica di grado 3/4, quali neutropenia, neutropenia febbrile e infezione con neutropenia di grado 3/4. Pertanto, a tutti i pazienti trattati con pemetrexed devono essere date istruzioni per prendere acido folico e vitamina B<sub>12</sub> come misura profilattica per ridurre la tossicità correlata al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min) devono evitare di assumere farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come ibuprofene e acido acetilsalicilico (>

1,3 g/die) nei 2 giorni precedenti, il giorno stesso e nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

È stata osservata grave disidratazione a seguito della tossicità gastrointestinale di pemetrexed somministrato in associazione con cisplatino. Pertanto, i pazienti devono ricevere un adeguato trattamento antiemetico e un'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. I maschi sessualmente maturi sono consigliati 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.

Questo medicinale contiene 96,6 mg di sodio per dose [500 mg/m<sup>2</sup> di area di superficie corporea (sulla base della BSA media di 1,79 m<sup>2</sup>)], equivalenti al 4,8% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS per un adulto di 2 g 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. E' 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) ed acido acetilsalicilico ad alte dosi ( $\geq 1,3$  g/die) possono ridurre l'eliminazione del pemetrexed e di conseguenza aumentare il verificarsi delle reazioni avverse al pemetrexed. Pertanto, si consiglia cautela nel somministrare dosi più elevate di FANS o acido acetilsalicilico ad alte dosi contemporaneamente a pemetrexed a pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $\geq 80$  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 moderata a grave deve essere interrotta almeno nei 5 giorni precedenti, il giorno stesso e almeno nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.4). Se è necessaria la somministrazione contemporanea di FANS, i pazienti devono essere strettamente monitorati per la tossicità, soprattutto mielosoppressione e tossicità gastrointestinale.

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

#### Interazioni comuni a tutti i citotossici

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

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

Uso contemporaneo non consigliato: Vaccini vivi attenuati (eccetto il vaccino per la febbre gialla, per il quale l'uso contemporaneo è controindicato): rischio di malattia sistemica eventualmente con esito fatale. Il rischio è maggiore nei pazienti che sono già immunodepressi a causa della malattia sottostante. Usare un vaccino inattivato quando esiste (poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento con pemetrexed. Il pemetrexed può avere degli effetti dannosi a livello genetico. I maschi sessualmente maturi sono consigliati 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 anti-metaboliti si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza. Studi su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il pemetrexed non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità, dopo un'attenta valutazione dei bisogni della madre e del rischio per il feto (vedere paragrafo 4.4).

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Sommario del profilo di sicurezza

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

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in base alla classificazione secondo MedDRA per sistemi e organi. Per la classificazione della frequenza è stata usata la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1,000$ , raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); molto raro. ( $< 1/10,000$ ) e non noto (che non può essere stimato dai dati disponibili).

**Tabella 4. Frequenza degli eventi avversi al farmaco di tutti i gradi indipendentemente dalla causalità degli studi registrativi pivotal: JMEI (pemetrexed verso docetaxel), JMDB (pemetrexed e cisplatino verso gemcitabina e cisplatino), JMCH (pemetrexed e Cisplatino verso cisplatino), JMEN e PARAMOUNT (pemetrexed più la migliore terapia di Supporto verso placebo più la migliore terapia di supporto) e dal periodo postmarketing**

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Infezioni e infestazioni	Infezione <sup>a</sup> Faringite	Sepsi <sup>b</sup>			Dermo- ipodermite	
Patologie del Sistema emolinfopoietico	Neutropenia Leucopenia Diminuzione dell'emoglobina	Neutropenia febbrile. Diminuzione della conta piastrinica	Pancitopenia	Anemia emolitica autoimmune		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Shock anafilattico		
Patologie del metabolismo e della nutrizione		Disidratazione				
Patologie del sistema nervoso		Disturbi del gusto. Neuropatia motoria periferica. Neuropatia sensitiva periferica. Vertigini.	Accidente cerebrovascolare. Ictus ischemico. Emorragia intracranica.			
Patologie dell'occhio		Congiuntivite. Occhio secco. Aumento della lacrimazione. Cheratocongiuntivite secca. Edema della Palpebra. Malattia della superficie oculare				
Patologie cardiache		Disturbi cardiaci Aritmia	Angina. Infarto cardiaco. Malattia coronarica. Aritmia sopraventricolare.			

Patologie vascolari			Ischemia periferica <sup>c</sup>			
---------------------	--	--	-------------------------------------	--	--	--

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Embolia Polmonare. Polmonite interstiziale <sup>bd</sup>			
Patologie gastrointestinali	Stomatite. Anoressia. Vomito. Diarrea. Nausea.	Dispepsia. Costipazione. Dolore addominale.	Emorragia rettale. Emorragia gastrointestinale . Perforazione intestinale. Esofagite. Colite <sup>e</sup>			
Patologie epatobiliari		Aumento dell'alanina aminotransferasi . Aumento dell'aspartato aminotransferasi.		Epatite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash Esfoliazione della pelle	Iperpigmentazione. Prurito. Eritema multiforme. Alopecia. Orticaria.		Eritema	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>b</sup> Necrolisi epidermica tossica <sup>b</sup> Pemfigoide. Dermatite bollosa. Epidermolisi bollosa acquisita. Edema eritematoso <sup>f</sup> Pseudocellulite. Dermatite. Eczema. Prurigo.	
Patologie renali e urinarie	Diminuzione della clearance della creatinina. Aumento della creatinina ematica <sup>e</sup>	Insufficienza renale. Diminuzione del grado di filtrazione glomerulare.				Diabete insipido nefrogenico Necrosi tubulare renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Piressia. Dolore. Edema. Dolore polmonare . Infiammazione della mucosa.				
Esami diagnostici		Aumento della gamma glutamil-transferasi				
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Esofagite da radiazioni. Polmonite da radiazioni.	Fenomeno di richiamo		

<sup>a</sup> con o senza neutropenia

<sup>b</sup> in alcuni casi fatale

<sup>c</sup> alcune volte porta alla necrosi delle estremità

<sup>d</sup> con insufficienza respiratoria

<sup>e</sup> osservato solo in combinazione con cisplatino

<sup>f</sup> principalmente degli arti inferiori

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio riportati comprendono neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite, polineuropatia sensitiva e reazione cutanea. Le complicazioni attese del sovradosaggio includono soppressione della funzione del midollo osseo come evidenziato dalla neutropenia, trombocitopenia e anemia. Inoltre, possono essere osservate infezione con o senza febbre, diarrea e/o mucosite. Nel caso di sospetto sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a controlli con conte ematiche e devono ricevere una terapia di supporto come richiesto. Nel trattamento del sovradosaggio da pemetrexed deve essere preso in considerazione l'uso di folinato di calcio/acido folinico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Analoghi dell'acido folico, codice ATC: L01BA04.

Pemetrexed è un agente antifolato antitumorale multi-target che esplica la sua azione interferendo sui processi metabolici fondamentali folato-dipendenti essenziali per la replicazione cellulare.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il pemetrexed agisce come agente antifolato multi-target inibendo la timidilato sintetasi (TS), la diidrofolato reduttasi (DHFR) e la glicinamide-ribonucleotide-formil transferasi (GARFT) che sono enzimi chiave folato-dipendenti per la biosintesi *de novo* dei nucleotidi timidina e purina. Il pemetrexed è trasportato all'interno delle cellule sia per mezzo del carrier del folato ridotto che dai sistemi di trasporto delle proteine di membrana leganti il folato. Una volta all'interno della cellula, il pemetrexed è rapidamente ed efficacemente convertito alle forme poliglutammate tramite l'enzima foli-poliglutammato sintetasi. Le forme poliglutammate sono

trattenute nelle cellule e sono inibitori ancora più potenti della TS e della GARFT. La poligluttammazione è un processo tempo e concentrazione dipendente che si verifica nelle cellule tumorali e in misura minore nei tessuti normali.

I metaboliti poligluttammati hanno un'emivita intracellulare maggiore che determina un'azione prolungata del farmaco nelle cellule maligne.

### Efficacia clinica

#### *Mesotelioma*

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

Durante lo studio, basse dosi di acido folico e vitamina B<sub>12</sub> sono state aggiunte alla terapia dei pazienti per ridurre la tossicità. L'analisi primaria di questo studio è stata condotta sulla popolazione di tutti i pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata ad un braccio di trattamento che riceveva il farmaco in studio (randomizzati e trattati). Un'analisi di sottogruppo è stata effettuata sui pazienti che avevano ricevuto un'integrazione di acido folico e vitamina B<sub>12</sub> 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 mediana globale (mesi) (95% CI)	12.1 (10.0 - 14.4)	9.3 (7.8 - 10.7)	13.3 (11.4 - 14.9)	10.0 (8.4 - 11.9)
Log Rank p-value*	0.020		0.051	
Tempo della progressione tumorale mediano (mesi) (95 % CI)	5.7 (4.9 - 6.5)	3.9 (2.8 - 4.4)	6.1 (5.3 - 7.0)	3.9 (2.8 - 4.5)
Log Rank p-value*	0.001		0.008	
Tempo al fallimento del trattamento (mesi) (95% CI)	4.5 (3.9 - 4.9)	2.7 (2.1 - 2.9)	4.7 (4.3 - 5.6)	2.7 (2.2 - 3.1)
Log Rank p-value*	0.001		0.001	
Percentuale di risposta globale** (95 % CI)	41.3 % (34.8 - 48.1)	16.7 % (12.0 - 22.2)	45.5 % (37.8 - 53.4)	19.6 % (13.8 - 26.6)
Fisher's exact p-value*	< 0.001		< 0.001	
Abbreviazione: IC = intervallo di confidenza *p-value riferito al confronto tra i due bracci. ** Nel braccio pemetrexed/cisplatino, randomizzati e trattati (N = 225) e integrati per tutta la durata del trattamento (N = 167)				

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi clinicamente specifici (dolore e dispnea) associati al mesotelioma pleurico maligno nel braccio pemetrexed/cisplatino (212

pazienti) rispetto al braccio solo cisplatino (218 pazienti) utilizzando la Lung Cancer Symptom Scale. Inoltre, sono state osservate differenze statisticamente significative nei test della funzionalità polmonare. La distinzione tra i bracci di trattamento è stata realizzata valutando il miglioramento della funzionalità polmonare nel braccio pemetrexed/cisplatino e il peggioramento della funzionalità polmonare nel corso del tempo nel braccio di controllo.

Esistono dati clinici limitati sui pazienti con mesotelioma pleurico maligno trattati con pemetrexed da solo. Pemetrexed alla dose di 500 mg/m<sup>2</sup> è stato studiato come singolo farmaco su 64 pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno. La percentuale di risposta complessiva è stata del 14,1 %.

#### *NSCLC, trattamento di seconda linea*

Uno studio di fase 3 in aperto, multicentrico, randomizzato di pemetrexed verso docetaxel su pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia ha dimostrato tempi di sopravvivenza mediana di 8,3 mesi per pazienti trattati con pemetrexed (Intent To Treat pazienti n = 283) e di 7,9 mesi per pazienti trattati con docetaxel (ITT n = 288). Una precedente chemioterapia non includeva pemetrexed. Un'analisi dell'impatto dell'istologia del carcinoma polmonare non a piccole cellule sull'effetto del trattamento sulla sopravvivenza globale è risultata a favore di pemetrexed rispetto a docetaxel per gli istotipi a predominanza squamosa (n = 399, 9,3 verso 8,0 mesi, HR corretto = 0.78; 95 % CI = 0.61 - 1.00, p = 0.047) ed è risultata a favore di docetaxel per gli istotipi squamose (n = 172, 6,2 verso 7,4 mesi, HR corretto = 1.56; 95 % CI = 1.08 - 2.26, p = 0.018). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza di pemetrexed, non sono state osservate differenze clinicamente significative tra i sottogruppi istologici.

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

#### **Efficacia di pemetrexed vs docetaxel in NSCLC Popolazione ITT**

	<b>Pemetrexed</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Sopravvivenza (mesi)</b>	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana (m)	8.3	7.9
• 95 % CI per mediana	(7.0 - 9.4)	(6.3 - 9.2)
• HR	0.99	
• 95 % CI per HR	(0.82 - 1.20)	
• p-value (HR) di non inferiorità	0.226	
<b>Sopravvivenza libera da progressione (mesi)</b>	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2.9	2.9
• HR (95 % CI)	0.97 (0.82 - 1.16)	
<b>Tempo al fallimento del trattamento (TTTF – mesi)</b>	(n = 283)	(n = 288)
• Mediana	2.3	2.1
• HR (95 % CI)	0.84 (0.71 - 0.997)	
<b>Risposta (n: valutabili per risposta)</b>	(n = 264)	(n = 274)
• Percentuale di risposta (%)	9.1 (5.9 - 13.2)	8.8 (5.7 - 12.8)
(95 % CI)	45.8	46.4
• Stabilità di malattia (%)		
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 % CI 0.84 - 1.05). Tutti i pazienti inclusi in questo studio avevano un performance status 0 o 1 secondo la scala ECOG.

L'analisi primaria di efficacia si basava sulla popolazione ITT. Anche le analisi di sensibilità dei principali obiettivi di efficacia sono state valutate sulla popolazione Protocol Qualified (PQ). Le analisi di efficacia che utilizzano la popolazione PQ sono consistenti con le analisi sulla popolazione ITT e supportano la non inferiorità di AC verso GC.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed il tasso di risposte obiettive sono risultate simili tra i due bracci di trattamento: la PFS mediana era di 4,8 mesi per pemetrexed più cisplatino rispetto ai 5,1 mesi per gemcitabina più cisplatino (hazard ratio corretto 1.04; 95 % CI 0.94 - 1.15), ed il tasso di risposte obiettive era del 30,6 % (95 % CI 27.3 - 33.9) per pemetrexed più cisplatino rispetto a 28,2% (95 % CI 25.0 - 31.4) per gemcitabina più cisplatino. I dati di PFS sono stati parzialmente confermati da una revisione indipendente (400/1.725 pazienti sono stati selezionati in maniera casuale per la revisione).

Nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) 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.

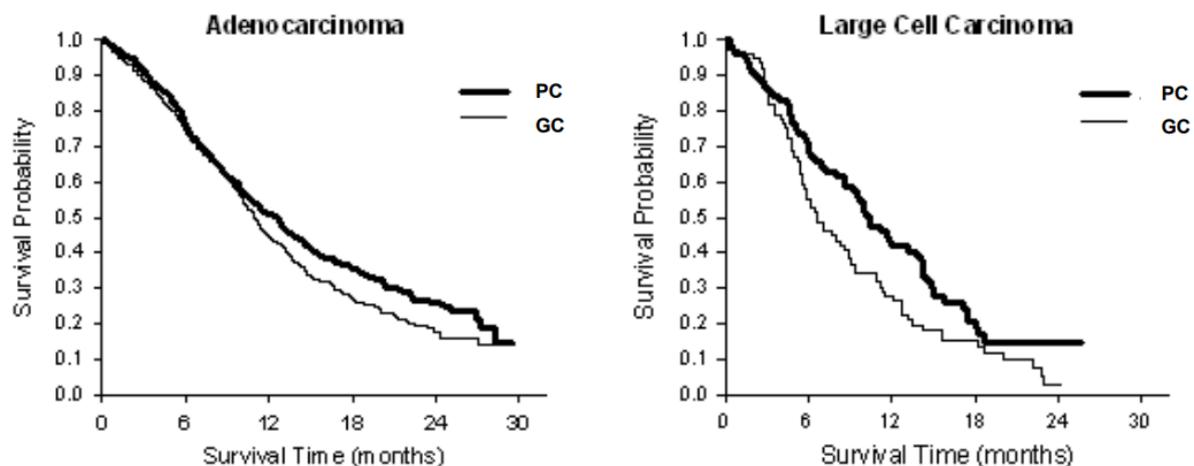
### **Efficacia di pemetrexed + cisplatino vs. gemcitabina + cisplatino come trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule -Popolazione ITT e sottogruppi istologici.**

Popolazione ITT e sottogruppi istologici	Sopravvivenza globale media in mesi (95 % CI)				Hazard ratio (HR) corretto (95 % CI)	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 <sup>a</sup> (0.84 – 1.05)	0.259
Adenocarcinoma (N=847)	12.6 (10.7 – 13.6)	N=436	10.9 (10.2 – 11.9)	N=411	0.84 (0.71–0.99)	0.033
Grandi cellule (N=153)	10.4 (8.6 – 14.1)	N=76	6.7 (5.5 – 9.0)	N=77	0.67 (0.48–0.96)	0.027
Altri (N=252)	8.6 (6.8 – 10.2)	N=106	9.2 (8.1 – 10.6)	N=146	1.08 (0.81–1.45)	0.586
Cellule squamose (N=473)	9.4 (8.4 – 10.2)	N=244	10.8 (9.5 – 12.1)	N=229	1.23 (1.00–1.51)	0.050

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; ITT = intent-to-treat; N = dimensione della popolazione globale.

<sup>a</sup>Statisticamente significativo per la non-inferiorità, con l'intero intervallo di confidenza per l'HR abbondantemente sotto il margine di non-inferiorità di 1.17645 (p <0.001).

## Curve di Kaplan Meier per la sopravvivenza complessiva in base all'istologia



Non sono state osservate differenze clinicamente significative relativamente al profilo di sicurezza di PEMETREXED più cisplatino all'interno dei sottogruppi istologici.

I pazienti trattati con pemetrexed e cisplatino hanno richiesto un minor numero di trasfusioni (16,4% verso 28,9 %,  $p < 0.001$ ), trasfusioni di globuli rossi (16,1 % verso 27,3 %,  $p < 0.001$ ) e trasfusioni di piastrine (1,8 % verso 4,5 %,  $p = 0.002$ ). Si sono rese inoltre necessarie un minor numero di somministrazioni di eritropoietina/darbepoietina (10,4 % verso 18,1 %,  $p < 0.001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1 % verso 6,1 %,  $p = 0.004$ ), e ferro derivati (4,3 % verso 7,0 %,  $p = 0.021$ ).

### *NSCLC, trattamento di mantenimento*

#### JMEN

Uno studio di Fase 3 (JMEN) controllato con placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento di mantenimento con pemetrexed associato alla miglior terapia di supporto (BSC) ( $n = 441$ ) con l'efficacia e la sicurezza del trattamento con placebo associato alla BSC ( $n = 222$ ) in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato (Stadio IIIB) o metastatico (Stadio IV) che non hanno progredito dopo 4 cicli di terapia di prima linea contenente Cisplatino o Carboplatino in associazione con Gemcitabina, Paclitaxel, o Docetaxel. Nella prima linea di terapia con doppio farmaco non era contenuto pemetrexed. Tutti i pazienti inclusi in questo studio avevano un performance status 0 o 1 secondo la scala ECOG. I pazienti hanno ricevuto il trattamento di mantenimento fino a progressione della malattia. L'efficacia e la sicurezza sono state misurate dal tempo di randomizzazione dopo il completamento della terapia di prima linea (induzione). I pazienti hanno ricevuto una mediana di 5 cicli di trattamento di mantenimento con pemetrexed e 3,5 cicli di placebo. Un totale di 213 pazienti (48,3%) hanno completato  $\geq 6$  cicli e un totale di 103 pazienti (23,4%) hanno completato  $\geq 10$  cicli di trattamento con pemetrexed.

Lo studio ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento della PFS nel braccio pemetrexed rispetto al braccio placebo ( $n = 581$ , popolazione revisionata indipendentemente; mediana di 4,0 mesi e 2,0 mesi, rispettivamente) (hazard ratio = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73,  $p < 0,00001$ ). La revisione indipendente degli esami radiologici dei pazienti ha confermato quanto rilevato dagli sperimentatori riguardo alla valutazione di PFS. La sopravvivenza globale (OS) mediana dell'intera popolazione ( $n = 663$ ) è stata di 13,4 mesi per il braccio pemetrexed e 10,6 mesi per il braccio placebo, hazard ratio = 0,79 (95% CI: da 0,65 a 0,95;  $p = 0,01192$ ).

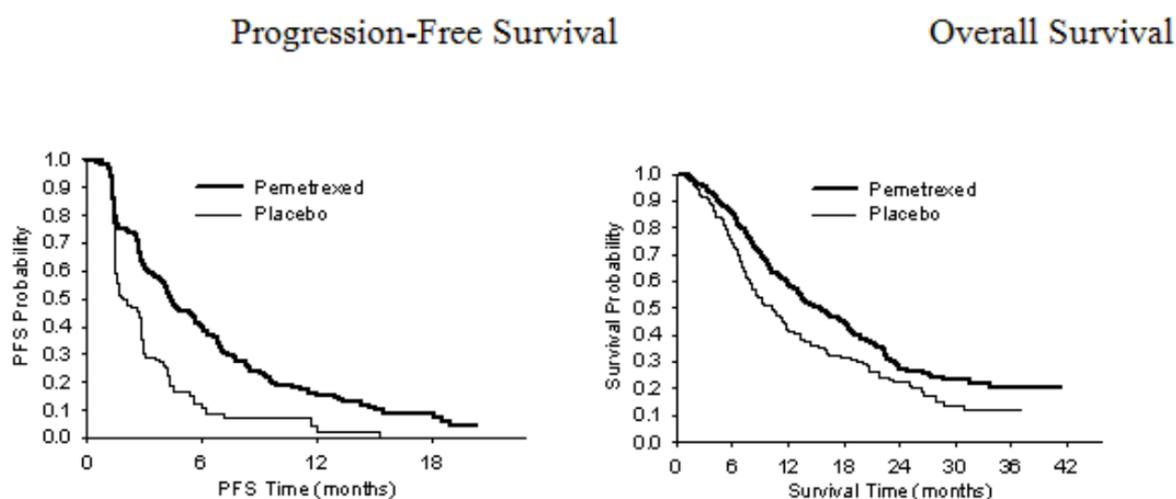
Nello studio JMEN è stata osservata una differenza nell'efficacia in accordo all'istologia del NSCLC, coerentemente con altri studi con pemetrexed. Per pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a

predominanza di cellule squamose (n = 430, popolazione revisionata indipendentemente) la PFS mediana è stata di 4,4 mesi per il braccio PEMETREXED e di 1,8 mesi per il braccio placebo, hazard ratio = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, p = 0,00001. La OS mediana per pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose (n = 481) è stata di 15,5 mesi per il braccio pemetrexed e di 10,3 mesi per il braccio placebo (hazard ratio = 0,70, 95% CI: 0,56-0,88, p = 0,002). Aggiungendo anche la fase d'induzione, la OS mediana per pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose è stata di 18,6 mesi per il braccio pemetrexed e di 13,6 mesi per il braccio placebo (hazard ratio = 0,71, 95% CI: 0,56-0,88, p = 0,002).

I risultati della PFS e della OS in pazienti con istotipi squamose non suggerivano alcun vantaggio per pemetrexed rispetto a placebo.

Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti osservate per il profilo di sicurezza di pemetrexed all'interno dei sottogruppi istologici.

**JMEN: Curve di Kaplan Meier per la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e per la sopravvivenza complessiva di pemetrexed rispetto a placebo in pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose:**



#### *PARAMOUNT*

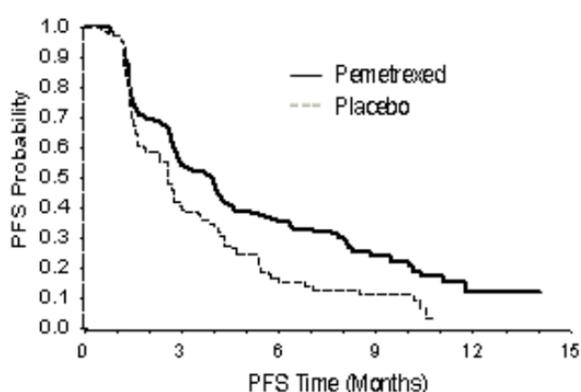
Uno studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (PARAMOUNT), ha comparato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con pemetrexed in mantenimento più BSC (n = 359) con quelle del trattamento con placebo più BSC (n = 180) in pazienti con NSCLC localmente avanzato (Stadio IIIB) o metastatico (Stadio IV) ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose che non ha progredito dopo 4 cicli di terapia di prima linea con pemetrexed in combinazione con cisplatino. Dei 939 pazienti trattati in induzione con pemetrexed più cisplatino, 539 pazienti sono stati randomizzati al trattamento di mantenimento con pemetrexed o placebo. Dei pazienti randomizzati, il 44,9% ha ottenuto una risposta completa/parziale e il 51,9% stabilità di malattia, dopo induzione con pemetrexed più cisplatino. Tutti i pazienti randomizzati al trattamento di mantenimento dovevano avere un performance status 0 o 1 secondo la scala ECOG. Il tempo mediano dall'inizio della terapia di induzione con pemetrexed più cisplatino all'inizio del mantenimento è stato di 2,96 mesi sia nel braccio pemetrexed che nel braccio placebo. I pazienti randomizzati hanno ricevuto il trattamento di mantenimento fino a progressione della malattia. L'efficacia e la sicurezza sono state misurate dal momento della randomizzazione dopo il completamento della terapia di prima linea (induzione). I pazienti hanno ricevuto una mediana di 4 cicli di trattamento di mantenimento con pemetrexed e 4 cicli di placebo. Un totale di 169 pazienti (47,1%) ha completato  $\geq 6$  cicli di trattamento di mantenimento con pemetrexed, rappresentando almeno 10 cicli totali di pemetrexed.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento statisticamente significativo della PFS nel braccio pemetrexed rispetto al braccio placebo (n = 472, popolazione sottoposta a revisione indipendente; mediana di 3,9 mesi e 2,6 mesi, rispettivamente) (hazard ratio = 0,64, 95% CI = 0,51-0,81, p = 0,0002). La revisione indipendente degli esami radiologici dei pazienti ha confermato quanto rilevato dagli sperimentatori riguardo alla valutazione di PFS. Per i pazienti randomizzati, quando misurati dall'inizio del trattamento di pemetrexed più cisplatino in prima linea (induzione), la PFS mediana rilevata dallo sperimentatore è stata di 6,9 mesi per il braccio pemetrexed e 5,6 mesi per il braccio placebo (hazard ratio = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

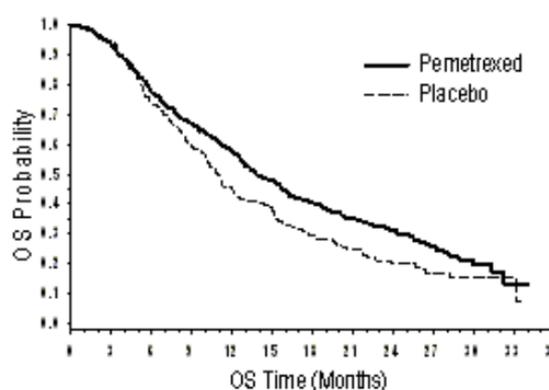
Dopo induzione con pemetrexed più cisplatino (4 cicli), il trattamento con pemetrexed ha dimostrato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto al trattamento con placebo (mediana 13,9 mesi versus 11,0 mesi, Hazard ratio=0,78, 95%CI=0,64-0,96, p=0,0195). Al momento dell'analisi finale di sopravvivenza il 28,7% dei pazienti nel braccio pemetrexed era vivo o perso al follow-up rispetto al 21,7% nel braccio con placebo. L'effetto relativo del trattamento con pemetrexed era consistente in tutti i sottogruppi (comprendenti stadio di malattia, risposta al trattamento d'induzione, performance status secondo la scala ECOG, status di fumatore, genere, istologia ed età), e simile a quello osservato nell'analisi complessiva della sopravvivenza globale (OS) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS). I tassi di sopravvivenza ad 1 e 2 anni per i pazienti trattati con pemetrexed sono risultati rispettivamente 58% e 32% rispetto a 45% e 21% per i pazienti trattati con placebo. Dall'inizio del trattamento di prima linea con pemetrexed più cisplatino (induzione), la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata 16,9 mesi per i pazienti nel braccio pemetrexed e 14 mesi per i pazienti nel braccio placebo (hazard ratio=0,78, 95%CI=0,64-0,96). La percentuale di pazienti che hanno ricevuto un trattamento successivo a quello in studio è stato il 64,3% di quelli nel braccio pemetrexed e il 71,7% di quelli nel braccio placebo.

**PARAMOUNT: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e Sopravvivenza Globale (OS) per la continuazione di pemetrexed in mantenimento rispetto a placebo in pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose (misurata dalla randomizzazione)**

Progression Free Survival



Overall Survival



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

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche del pemetrexed come singolo farmaco sono state valutate in 426 pazienti oncologici, con una diversità di tumori solidi, a dosi tra 0,2 e 838 mg/m<sup>2</sup> somministrate per infusione in un periodo di 10 minuti. Il pemetrexed ha un volume di distribuzione allo steady-state di 9

l/m<sup>2</sup>. Studi *in vitro* indicano che il pemetrexed si lega alle proteine plasmatiche per circa l'81 %. Il legame non è particolarmente modificato da variabili gradi di insufficienza renale. Il pemetrexed subisce un limitato metabolismo epatico. Il pemetrexed viene principalmente eliminato nelle urine, con il 70% - 90 % della dose somministrata che è ritrovata immodificata nelle urine nelle prime 24 ore dopo la somministrazione. Gli studi *in vitro* indicano che il pemetrexed è eliminato attivamente dal trasportatore degli anioni organici OAT3.

La clearance totale sistemica del pemetrexed è di 91,8 ml/min e l'emivita di eliminazione plasmatica è 3,5 ore in pazienti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina di 90 ml/min). La variabilità della clearance tra i pazienti è modesta essendo pari al 19,3 %. L'esposizione totale sistemica (AUC) e la massima concentrazione plasmatica del pemetrexed aumentano in modo proporzionale alla dose. La farmacocinetica di pemetrexed è costante durante i cicli di trattamento multipli.

Le proprietà farmacocinetiche del pemetrexed non sono influenzate dalla somministrazione contemporanea di cisplatino. L'integrazione di acido folico per via orale e vitamina B<sub>12</sub> 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 palatoschisi.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamolo  
Monotio glicerolo  
Acido citrico  
Sodio idrossido (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 prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

Pemetrexed Ever Pharma contiene l'eccipiente trometamolo. Il trometamolo è incompatibile con il cisplatino, portando alla degradazione del cisplatino. Questo medicinale non deve essere miscelato con

altri medicinali. Le linee endovenose devono essere gettate dopo la somministrazione di Pemetrexed Ever Pharma.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

2 anni

#### Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione per infusione di pemetrexed è stata dimostrata per 28 giorni a temperatura refrigerata (tra 2 °C e 8 °C) e per 7 giorni tra 20 °C e 30 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere maggiori di 24 ore 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**

Non congelare.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro incolore (tipo I) con tappo di gomma bromobutilica con un rivestimento di fluoropolimero e cappuccio di alluminio con tappo di plastica flip-off . I flaconcini possono essere o non essere rivestiti con una custodia protettiva.

#### Confezioni

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

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Personale in gravidanza non deve manipolare questo medicinale.

1. Durante la diluizione di pemetrexed per la somministrazione dell'infusione endovenosa, usare tecniche di asepsi.

2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini necessari di Pemetrexed Ever Pharma.

3. Il volume appropriato di Pemetrexed Ever Pharma deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o con una soluzione iniettabile di glucosio al 5%, senza conservanti e somministrato come infusione endovenosa in 10 minuti.

4. Le soluzioni per 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 prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

6. Le soluzioni di pemetrexed sono esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato 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. 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.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Austria

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 049176011 - "25 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONI PER INFUSIONE " 1  
FLACONCINO IN VETRO DA 4 ML.

AIC n. 049176023 - "25 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONI PER INFUSIONE " 1  
FLACONCINO IN VETRO DA 20 ML.

AIC n. 049176035 - "25 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONI PER INFUSIONE " 1  
FLACONCINO IN VETRO DA 40 ML.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

28/04/2021

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2024

**Classificazione ai fini della rimborsabilità e prezzo:**

Confezioni: «25 mg/ml concentrato per soluzioni per infusione» 1 flaconcino in vetro da 4 ml - A.I.C. n. 049176011 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 182,94;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 301,92;

Confezioni: «25 mg/ml concentrato per soluzioni per infusione» 1 flaconcino in vetro da 20 ml - A.I.C. n. 049176023 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 914,69;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 1.509,60;

Confezione: «25 mg/ml concentrato per soluzioni per infusione» 1 flaconcino in vetro da 40 ml - A.I.C. n. 049176035 (in base 10);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 1.829,40;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 3.019,24.

**Classificazione ai fini della fornitura**

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Pemetrexed Ever Pharma» è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).