

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALIMTA 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
ALIMTA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ALIMTA 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Pemetrexed (als Pemetrexednatrium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält ca. 11 mg Natrium.

ALIMTA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexednatrium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält ca. 54 mg Natrium.

Nach Auflösung (siehe Abschnitt 6.6), enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml Pemetrexed.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis leicht gelbliches oder grün-gelbliches Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Malignes Pleuramesotheliom

ALIMTA in Kombination mit Cisplatin ist angezeigt zur Behandlung von chemo-naiven Patienten mit inoperablem malignen Pleuramesotheliom.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1).

ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

ALIMTA darf nur unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln angewendet werden.

ALIMTA in Kombination mit Cisplatin

Die empfohlene Dosis von ALIMTA beträgt 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Dosis von Cisplatin beträgt 75 mg/m² KOF als Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Die Patienten müssen vor und/oder nach der Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung sowie ausreichend Flüssigkeit erhalten (siehe Cisplatin Gebrauchsinformation für spezielle Dosierungshinweise).

ALIMTA in Monotherapie

Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach vorangegangener Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosis von ALIMTA 500 mg/m² KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.

Prämedikation

Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, müssen zur Reduktion der Toxizität zusätzlich Vitamine erhalten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten müssen täglich orale Gaben von Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 bis 1000 Mikrogramm) erhalten. Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden. Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion Vitamin B₁₂ (1000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin B₁₂ Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden.

Überwachung

Bei Patienten, die Pemetrexed erhalten, sollte vor jeder Gabe ein vollständiges Blutbild erstellt werden, einschließlich einer Differenzierung der Leukozyten und einer Thrombozytenzählung. Vor jeder Chemotherapie müssen Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Nieren- und Leberfunktion erfolgen. Vor dem Beginn jedes Zyklus müssen die Patienten mindestens die folgenden Werte aufweisen: absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500 Zellen/mm³; Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/mm³. Die Kreatinin-Clearance muss ≥ 45 ml/min betragen.

Das Gesamtbilirubin sollte $\leq 1,5$ -fache des oberen Grenzwertes betragen. Die alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT) und Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT) sollte ≤ 3 -fache des oberen Grenzwertes betragen. Für die alkalische Phosphatase, AST und ALT sind bei Vorliegen von Lebermetastasen Werte ≤ 5 -fache des oberen Grenzwertes akzeptabel.

Dosisanpassungen

Am Beginn eines neuen Behandlungszyklus muss eine Dosisüberprüfung stattfinden unter Berücksichtigung des Nadirs des Blutbildes oder der maximalen nicht-hämatologischen Toxizität der vorhergehenden Therapiezyklen. Möglicherweise muss die Behandlung verschoben werden, um genügend Zeit zur Erholung zu gestatten. Nach der Erholung müssen die Patienten entsprechend der Hinweise in den Tabellen 1, 2 und 3 weiterbehandelt werden, die für ALIMTA als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin anzuwenden sind.

Tabelle 1 - Dosisanpassung für ALIMTA (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin – Hämatologische Toxizität	
Nadir absolute Neutrophilenzahl < 500 /mm ³ und Nadir Thrombozyten ≥ 50.000 /mm ³	75 % der vorigen Dosis (sowohl ALIMTA als auch Cisplatin).
Nadir Thrombozyten < 50.000/mm ³ unabhängig vom Nadir der absoluten Neutrophilenzahl	75 % der vorigen Dosis (sowohl ALIMTA als auch Cisplatin).
Nadir Thrombozyten < 50.000/mm ³ mit Blutung ^a unabhängig vom Nadir der absoluten Neutrophilenzahl	50 % der vorigen Dosis (sowohl ALIMTA als auch Cisplatin).

^a Diese Kriterien entsprechen der Definition der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) ≥ CTC Grad 2 Blutung.

Sollten Patienten nicht-hämatologische Toxizität ≥ Grad 3 entwickeln (ausgenommen Neurotoxizität), muss die Therapie mit ALIMTA unterbrochen werden, bis der Patient den Wert vor der Behandlung oder darunter erreicht hat. Die Behandlung sollte dann entsprechend der Richtlinien in Tabelle 2 fortgesetzt werden.

Tabelle 2 - Dosisanpassung für ALIMTA (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin - Nicht-hämatologische Toxizität ^{a,b}		
	ALIMTA-Dosis (mg/m²)	Cisplatin-Dosis (mg/m²)
Jede Toxizität Grad 3 oder 4 außer Mukositis	75 % der vorigen Dosis	75 % der vorigen Dosis
Jede Diarrhoe, die eine Hospitalisierung erfordert (unabhängig vom Grad) oder Diarrhoe Grad 3 oder 4	75 % der vorigen Dosis	75 % der vorigen Dosis
Grad 3 oder 4 Mukositis	50 % der vorigen Dosis	100 % der vorigen Dosis

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

^b Ausgenommen Neurotoxizität

Falls eine Neurotoxizität auftritt, muss die Dosis von ALIMTA und Cisplatin gemäß Tabelle 3 angepasst werden. Die Behandlung ist beim Auftreten von Neurotoxizität Grad 3 oder 4 abzubrechen.

Tabelle 3 - Dosisanpassung für ALIMTA (als Monotherapie oder in Kombination) und Cisplatin - Neurotoxizität		
CTC^a Grad	ALIMTA-Dosis (mg/m²)	Cisplatin-Dosis (mg/m²)
0 - 1	100 % der vorigen Dosis	100 % der vorigen Dosis
2	100 % der vorigen Dosis	50 % der vorigen Dosis

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

Die Behandlung mit ALIMTA muss abgebrochen werden, wenn bei Patienten nach 2 Dosisreduktionen eine hämatologische Toxizität oder nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4 auftritt oder sofort beim Auftreten von Grad 3 oder 4 Neurotoxizität.

Ältere Patienten

Klinische Studien ergaben keinen Hinweis, dass bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber im Vergleich zu Patienten im Alter unter 65 Jahren ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko besteht. Es sind keine Dosisreduktionen erforderlich, welche über die für alle Patienten empfohlenen hinausgehen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Einsatz von ALIMTA in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignem Pleuramesotheliom und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (Standardformel nach Cockroft und Gault oder glomeruläre Filtrationsrate gemessen mit der Tc99m-DPTA Serumclearance-Methode)
Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert durch renale Exkretion eliminiert. In klinischen Studien waren bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 45 ml/min keine Dosisanpassungen notwendig, die über die für alle Patienten empfohlenen Dosisanpassungen hinausgehen. Die Datenlage bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 45 ml/min war nicht ausreichend; daher wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung

Es wurde kein Zusammenhang zwischen AST (SGOT), ALT (SGPT) oder Gesamtbilirubin und der Pharmakokinetik von Pemetrexed beobachtet. Allerdings wurden Patienten mit einer Leberfunktionseinschränkung von $>$ dem 1,5-fachen des oberen Bilirubin-Grenzwertes und/oder Aminotransferase-Werten von $>$ dem 3,0-fachen des oberen Grenzwertes (bei Abwesenheit von Lebermetastasen) oder $>$ 5,0-fachen des oberen Grenzwertes (bei Vorhandensein von Lebermetastasen) nicht speziell in den Studien untersucht.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung von ALIMTA, siehe Abschnitt 6.6.

ALIMTA ist als intravenöse Infusion über 10 min. an Tag 1 des 21-tägigen Zyklus zu geben. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Gleichzeitige Gelbfieberimpfung (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pemetrexed kann die Knochenmarkfunktion unterdrücken; dies manifestiert sich als Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie (oder Panzytopenie) (siehe Abschnitt 4.8). Die Knochenmarksuppression ist üblicherweise die dosislimitierende Toxizität. Patienten müssen im Hinblick auf die Knochenmarksuppression überwacht werden und Pemetrexed darf nicht an Patienten verabreicht werden, bevor deren absolute Neutrophilenzahl wieder einen Wert von ≥ 1500 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl wieder einen Wert von ≥ 100.000 Zellen/mm³ erreicht hat. Eine Dosisreduktion für weitere Zyklen basiert auf dem Nadir der absoluten Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl und maximaler nicht-hämatologischer Toxizität, wie sie in den vorangegangenen Behandlungszyklen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine geringere Toxizität und eine Reduktion der Grad 3/4 hämatologischen und nichthämatologischen Toxizität wie Neutropenie, febrile Neutropenie und Infektion mit Grad 3/4 Neutropenie wurde beobachtet, wenn eine Vorbehandlung mit Folsäure und Vitamin B₁₂ stattgefunden hatte. Daher müssen alle mit Pemetrexed behandelten Patienten angewiesen werden, Folsäure und Vitamin B₁₂ als prophylaktische Maßnahme zur Reduktion behandlungsbedingter Toxizität anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die nicht mit Kortikosteroiden vorbehandelt wurden, wurden Hautreaktionen berichtet. Eine Vorbehandlung mit Dexamethason (oder Äquivalent) kann die Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 45 ml/min wurden nicht in ausreichender Anzahl untersucht. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 45 ml/min wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) müssen die gleichzeitige Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAIDs) wie Ibuprofen und Acetylsalicylsäure (> 1,3 g täglich) für mindestens 2 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz, für die eine Therapie mit Pemetrexed vorgesehen ist, sollte die Einnahme von NSAIDs mit langer Halbwertszeit für mindestens 5 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Über schwerwiegende renale Ereignisse, einschließlich akutem Nierenversagen, wurde bei Pemetrexed Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Viele Patienten, bei denen diese Ereignisse auftraten, hatten entsprechende Risikofaktoren für das Auftreten von renalen Ereignissen, einschließlich Dehydratation, vorbestehendem Bluthochdruck oder Diabetes. Nach dem Inverkehrbringen wurden bei Pemetrexed Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika ebenfalls nephrogener Diabetes insipidus und Nierentubulusnekrose berichtet. Die meisten dieser Ereignisse bildeten sich nach dem Absetzen von Pemetrexed wieder zurück. Die Patienten sind regelmäßig auf akute Nierentubulusnekrose, eine eingeschränkte Nierenfunktion sowie Symptome von nephrogenem Diabetes insipidus (z. B. Hypernatriämie) zu überwachen.

Die Wirkung von Flüssigkeit im transzellulären Raum, wie z. B. Pleuraerguss oder Ascites, auf Pemetrexed ist nicht vollständig bekannt. Eine Phase 2 Studie mit Pemetrexed mit 31 Patienten mit soliden Tumoren und gleichbleibender Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum zeigte keinen Unterschied der Pemetrexed Dosis, der normalisierten Plasma- Konzentration oder der Clearance verglichen mit Patienten ohne Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum. Daher soll bei Flüssigkeitsansammlung im transzellulären Raum eine Drainage des Ergusses vor der Pemetrexed-Behandlung in Betracht gezogen werden, diese ist aber nicht unbedingt notwendig.

Aufgrund der gastrointestinalen Toxizität von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin wurden schwere Dehydratationen beobachtet. Daher müssen Patienten eine ausreichende antiemetische Behandlung und angemessene Flüssigkeitszufuhr vor und/oder nach der Behandlung erhalten.

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, und zerebrovaskuläre Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Pemetrexed gelegentlich berichtet, wenn dieser Wirkstoff üblicherweise in Kombination mit einem anderen zytotoxischen Wirkstoff verabreicht wurde. Die meisten Patienten, bei denen diese Ereignisse beobachtet wurden, hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.8).

Ein immunsupprimierter Status ist bei Krebspatienten häufig. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Pemetrexed kann das Erbgut schädigen. Geschlechtsreife Männer müssen angewiesen werden, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Es werden wirksame kontrazeptive Maßnahmen oder Enthaltensamkeit empfohlen. Da die Möglichkeit einer irreversiblen Schädigung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Pemetrexed besteht, sollten Männer vor dem Behandlungsbeginn darauf hingewiesen werden, Beratung hinsichtlich der Spermakonservierung einzuholen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pemetrexed wirksame Methoden der Kontrazeption anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurden Fälle von Strahlenpneumonitis bei Patienten berichtet, die vor, während oder nach ihrer Pemetrexed Therapie bestrahlt wurden. Diesen Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit gelten und die Verabreichung von radiosensibilisierenden Substanzen sollte mit Vorsicht erfolgen.

Bei Patienten, die Wochen oder Jahre zuvor eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurden Fälle von sog. "Radiation Recall" berichtet.

Sonstige Bestandteile

ALIMTA 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. ist nahezu "natriumfrei".

ALIMTA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Das Arzneimittel enthält ca. 54 mg Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert renal durch glomeruläre Filtration und in geringerem Ausmaß durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Eine gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglycoside, Schleifendiuretika, platinhaltige Arzneimittel, Cyclosporin) könnte zu einer verzögerten Ausscheidung von Pemetrexed führen. Diese Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden. Sofern notwendig, sollte die Kreatinin-Clearance eng überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die ebenfalls tubulär sezerniert werden (z. B. Probenecid, Penicillin), kann möglicherweise zu einer verzögerten Ausscheidung von Pemetrexed führen. Wenn diese Arzneimittel mit Pemetrexed kombiniert werden, sollte dies mit Vorsicht geschehen. Falls notwendig, muss die Kreatinin-Clearance eng überwacht werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) können hohe Dosen nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAIDs, wie Ibuprofen > 1600 mg/Tag) und Acetylsalicylsäure in hoher Dosis ($\geq 1,3$ g täglich) zu einer verringerten Pemetrexed-Ausscheidung mit der Folge eines vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen führen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) hohe Dosen von NSAIDs oder Acetylsalicylsäure in hoher Dosis angewendet werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) muss die gleichzeitige Anwendung von Pemetrexed und NSAIDs (z. B. Ibuprofen) oder Acetylsalicylsäure in hoher Dosis für mindestens 2 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Da keine Daten hinsichtlich des Interaktionspotenzials mit NSAIDs mit langer Halbwertszeit wie Piroxicam oder Rofecoxib vorliegen, sollte die gleichzeitige Anwendung mit Pemetrexed bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz für mindestens 5 Tage vor der Therapie, am Tag der Therapie und mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von NSAIDs ist es notwendig, die Patienten genau zu überwachen, ob Toxizitäten auftreten, insbesondere Knochenmarkdepression und gastrointestinale Toxizität.

Pemetrexed wird nur gering hepatisch metabolisiert. Ergebnisse aus *in vitro* Studien mit humanen Lebermikrosomen deuten darauf hin, dass keine klinisch signifikante Inhibition der metabolischen Clearance von Arzneimitteln zu erwarten ist, die von den Zytochromen CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 und CYP1A2 metabolisiert werden.

Wechselwirkungen, die alle Zytostatika betreffen

Aufgrund eines erhöhten Thromboserisikos bei Krebspatienten werden häufig Antikoagulanzen angewendet. Die große intra-individuelle Variabilität des Gerinnungsstatus während der Krankheit und die Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulanzen und antineoplastischer Chemotherapie erfordert eine erhöhte Überwachungsfrequenz der INR (International Normalised Ratio), wenn die Entscheidung getroffen wurde, den Patienten mit oralen Antikoagulanzen zu behandeln.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert: Gelbfieberimpfstoff: Gefahr einer tödlichen generalisierten Impferkrankung (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen: attenuierte Lebendimpfstoffe (ausgenommen Gelbfieber, diese ist kontraindiziert): Gefahr einer systemischen, möglicherweise tödlichen, Erkrankung. Das Risiko ist bei Patienten mit einer bereits bestehenden Immunsuppression aufgrund der zugrundeliegenden Krankheit erhöht. Verwenden Sie einen inaktivierten Impfstoff, sofern verfügbar (Poliomyelitis) (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pemetrexed eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Pemetrexed kann das Erbgut schädigen. Geschlechtsreife Männer müssen angewiesen werden, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Es werden wirksame kontrazeptive Maßnahmen oder Enthaltensamkeit empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Pemetrexed bei Schwangeren vor, aber wie bei anderen Antimetaboliten werden bei einer Anwendung in der Schwangerschaft schwere Geburtsdefekte erwartet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Pemetrexed darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich und nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die Mutter und des Risikos für den Fötus (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pemetrexed in die Muttermilch übergeht und unerwünschte Wirkungen beim gestillten Säugling können nicht ausgeschlossen werden. Daher darf eine Mutter während der Behandlung mit Pemetrexed nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Da die Möglichkeit einer irreversiblen Schädigung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Pemetrexed besteht, sollten Männer vor dem Behandlungsbeginn darauf hingewiesen werden, Beratung hinsichtlich der Spermakonservierung einzuholen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings wurde berichtet, dass Pemetrexed Müdigkeit verursachen kann. Daher müssen Patienten vor der aktiven Teilnahme am Verkehr oder dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, wenn diese Wirkung auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit Pemetrexed standen, entweder in der Mono- oder in der Kombinationstherapie angewendet, sind Knochenmarksuppression bedingte Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie und gastrointestinale Toxizitäten, die als Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Pharyngitis, Mukositis und Stomatitis in Erscheinung treten. Andere Nebenwirkungen sind Nierentoxizitäten,

erhöhte Aminotransferasen, Alopezie, Müdigkeit, Dehydratation, Rash (Hautrötung), Infektion/Sepsis und Neuropathie. Selten aufgetretene Ereignisse sind das Stevens-Johnson Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen, die in > 5 % von 168 Patienten mit Mesotheliom berichtet wurden und die randomisiert Cisplatin und Pemetrexed erhielten sowie 163 Patienten mit Mesotheliom, die randomisiert Cisplatin als Monotherapie erhielten. Diese chemo-naiven Patienten erhielten in beiden Behandlungsarmen zusätzliche tägliche Gaben von Folsäure und Vitamin B₁₂.

Häufigkeitsangaben: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan klasse	Häufigkeit	Ereignis*	Pemetrexed/Cisplatin		Cisplatin	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Toxizität alle Grade (%)	Grad 3 - 4 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad 3 - 4 Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutrophile/ Granulozyten erniedrigt	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukozyten erniedrigt	53,0	14,9	16,6	0,6
		Hämoglobin erniedrigt	26,2	4,2	10,4	0,0
		Thrombozyten erniedrigt	23,2	5,4	8,6	0,0
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörungen	Häufig	Dehydratation	6,5	4,2	0,6	0,6
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Sensorische Neuropathie	10,1	0,0	9,8	0,6
	Häufig	Geschmacksstö- rung	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Augenerkran- kungen	Häufig	Konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe	16,7	3,6	8,0	0,0
		Erbrechen	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitis/ Pharyngitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Übelkeit	82,1	11,9	76,7	5,5
		Appetitverlust	20,2	1,2	14,1	0,6
		Obstipation	11,9	0,6	7,4	0,6
	Häufig	Dyspepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Sehr häufig	Hautrötung	16,1	0,6	4,9	0,0
		Haarausfall	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Kreatinin erhöht	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatinin Clearance erniedrigt**	16,1	0,6	17,8	1,8
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit	47,6	10,1	42,3	9,2

* Bezug auf National Cancer Institute CTC Version 2 für jeden Toxizitätsgrad ausgenommen das Ereignis „Kreatinin-Clearance erniedrigt“

** welches abgeleitet wurde vom Begriff „Nieren/Genitaltrakt andere“.

*** Bezogen auf National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) sollen Geschmacksstörung und Haarausfall nur als Grad 1 oder 2 berichtet werden.

Für diese Tabelle wurde eine Schwelle von 5 % festgelegt bezüglich der Aufnahme aller Ereignisse, bei denen der berichtende Arzt einen Zusammenhang mit Pemetrexed und Cisplatin für möglich hielt.

Klinisch relevante CTC Toxizitäten, die bei $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ der Patienten berichtet wurden, die randomisiert Cisplatin und Pemetrexed erhielten, umfassten: Nierenversagen, Infektion, Fieber, febrile Neutropenie, erhöhte AST (SGOT), ALT (SGPT), und Gamma-GT, Nesselsucht und Brustschmerzen. Klinisch relevante CTC Toxizitäten, die bei $< 1\%$ der Patienten berichtet wurden, die randomisiert Cisplatin und Pemetrexed erhielten, umfassten Arrhythmie und motorische Neuropathie.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen, die bei $> 5\%$ von 265 Patienten berichtet wurden, die randomisiert Pemetrexed als Monotherapie mit Gaben von Folsäure und Vitamin B₁₂ erhielten sowie 276 Patienten, die randomisiert Docetaxel als Monotherapie erhielten. Alle Patienten litten an lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und waren chemotherapeutisch vorbehandelt.

Systemorgan- klasse	Häufigkeit	Ereignis*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Toxizität alle Grade (%)	Grad 3 – 4 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad 3 – 4 Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutrophile/ Granulozyten erniedrigt	10,9	5,3	45,3	40,2
		Leukozyten erniedrigt	12,1	4,2	34,1	27,2
		Hämoglobin erniedrigt	19,2	4,2	22,1	4,3
	Häufig	Thrombozyten erniedrigt	8,3	1,9	1,1	0,4
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe	12,8	0,4	24,3	2,5
		Erbrechen	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis/ Pharyngitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Übelkeit	30,9	2,6	16,7	1,8
		Appetitverlust	21,9	1,9	23,9	2,5
	Häufig	Obstipation	5,7	0,0	4,0	0,0
Leber- und Gallenerkran- kungen	Häufig	ALT (SGPT) Erhöhung	7,9	1,9	1,4	0,0
		AST (SGOT) Erhöhung	6,8	1,1	0,7	0,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Sehr häufig	Hautrötung/ Abschuppung	14,0	0,0	6,2	0,0
	Häufig	Juckreiz	6,8	0,4	1,8	0,0
		Haarausfall	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit	34,0	5,3	35,9	5,4
	Häufig	Fieber	8,3	0,0	7,6	0,0

*Bezug auf National Cancer Institute CTC Version 2 für jeden Toxizitätsgrad.

**Bezogen auf National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) soll Haarausfall nur als Grad 1 oder 2 berichtet werden.

Für diese Tabelle wurde eine Schwelle von 5 % festgelegt bezüglich der Aufnahme aller Ereignisse, bei denen der berichtende Arzt einen Zusammenhang mit Pemetrexed für möglich hielt.

Klinisch relevante CTC Toxizitäten, die bei $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ der Patienten berichtet wurden, die randomisiert Pemetrexed erhielten, umfassten: Infektion ohne Neutropenie, febrile Neutropenie, allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Kreatininwerte, motorische Neuropathie, sensorische Neuropathie, multiformes Erythem und Bauchschmerzen.

Klinisch relevante CTC Toxizitäten, die bei $< 1\%$ der Patienten berichtet wurden, die randomisiert Pemetrexed erhielten, umfasste supraventrikuläre Arrhythmien.

Die klinisch relevante Labortoxizität Grad 3 und 4 war bei den zusammengefassten Ergebnissen von drei einzelnen Pemetrexed-Monotherapiestudien ($n = 164$) der Phase 2 ähnlich der in der oben beschriebenen Phase 3 Pemetrexed-Monotherapiestudie, ausgenommen Neutropenie (12,8 % verglichen mit 5,3 %) und einer Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (15,2 % verglichen mit 1,9 %). Diese Unterschiede sind wahrscheinlich auf Unterschiede in der Patientenpopulation zurück zu führen, da die Phase 2 Studien sowohl chemo-naive als auch deutlich vorbehandelte Brustkrebspatienten mit bestehenden Lebermetastasen und/oder abnormen Ausgangswerten der Leberfunktionstests einschlossen.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen könnten; sie wurden bei $> 5\%$ von 839 Patienten mit NSCLC berichtet, die randomisiert Cisplatin und Pemetrexed erhielten und 830 Patienten mit NSCLC, die randomisiert Cisplatin und Gemcitabin erhielten. Alle Patienten erhielten die Studienmedikation als first-line Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Alle Patienten (in beiden Behandlungsgruppen) erhielten zusätzliche tägliche Gaben von Folsäure und Vitamin B₁₂.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis**	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ Cisplatin (N = 830)	
			Toxizität alle Grade (%)	Grad 3 – 4 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad 3 – 4 Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Hämoglobin erniedrigt	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Neutrophile/ Granulozyten erniedrigt	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Leukozyten erniedrigt	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Thrombozyten erniedrigt	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Sensorische Neuropathie	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Geschmacksstö- rung	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Erbrechen	39,7	6,1	35,5	6,1
		Appetitverlust	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Obstipation	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatitis/ Pharyngitis	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrhoe ohne Kolostomie	12,4	1,3	12,8	1,6
	Häufig	Dyspepsie/ Sodbrennen	5,2	0,1	5,9	0,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Sehr häufig	Haarausfall	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Häufig	Hautrötung/ Abschuppung	6,6	0,1	8,0	0,5
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Kreatinin erhöht	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-Werte < 0,05 Vergleich von Pemetrexed/Cisplatin und Gemcitabin/Cisplatin, unter Verwendung des 'Fisher Exact test'.

**Bezug auf National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) für jeden Toxizitätsgrad.

***Bezogen auf National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) sollen Geschmacksstörung und Haarausfall nur als Grad 1 oder 2 berichtet werden.

Für diese Tabelle wurde für die Aufnahme aller Ereignisse, bei denen der berichtende Arzt einen Zusammenhang mit Pemetrexed und Cisplatin für möglich hielt, eine Schwelle von 5 % festgelegt. Klinisch relevante Toxizitäten, die bei $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ der Patienten berichtet wurden, die randomisiert Cisplatin und Pemetrexed erhielten, umfassten: AST Anstieg, ALT Anstieg, Infektionen, febrile Neutropenie, Nierenversagen, Pyrexie, Dehydration, Konjunktivitis und erniedrigte Kreatinin Clearance.

Klinisch relevante Toxizitäten, die bei $< 1\%$ der Patienten berichtet wurden, die randomisiert Cisplatin und Pemetrexed erhielten, umfasste: GGT erhöht, Brustschmerz, Arrhythmien, und motorische Neuropathie.

Klinisch relevante Toxizitäten der beiden Geschlechter waren ähnlich im Vergleich zur Gesamtpopulation aller Patienten, die Cisplatin und Pemetrexed erhielten.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen könnten. In der Studie zur Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (JMEN; N=663) und in der Studie einer fortgesetzten Pemetrexed Behandlung als Erhaltungstherapie (PARAMOUNT; N=539) wurden diese bei $> 5\%$ von 800 Patienten, die randomisiert eine Monotherapie mit Pemetrexed erhielten und 402 Patienten, die randomisiert Placebo erhielten, berichtet. Alle Patienten hatten ein diagnostiziertes NSCLC im Stadium IIIB oder IV und hatten zuvor eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Die Patienten beider Behandlungsgruppen erhielten zusätzlich tägliche Gaben von Folsäure und Vitamin B₁₂.

System- Organklasse	Häufigkeit*	Ereignis**	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Toxizität alle Grade (%)	Grad 3 – 4 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad 3 – 4 Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	Sehr häufig	Hämoglobin erniedrigt	18,0	4,5	5,2	0,5
	Häufig	Leukozyten erniedrigt	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrophile erniedrigt	8,4	4,4	0,2	0,0
Erkrankungen des Nerven- systems	Häufig	Sensorische Neuropathie	7,4	0,6	5,0	0,2
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit	17,3	0,8	4,0	0,2
		Appetitverlust (Anorexie)	12,8	1,1	3,2	0,0
	Häufig	Erbrechen	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mukositis/ Stomatitis	6,8	0,8	1,7	0,0
Leber- und Gallen- erkrankungen	Häufig	ALT (SGPT) Erhöhung	6,5	0,1	2,2	0,0
		AST (SGOT) Erhöhung	5,9	0,0	1,7	0,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Häufig	Hautrötung (Rash)/ Abschuppung	8,1	0,1	3,7	0,0

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit	24,1	5,3	10,9	0,7
	Häufig	Schmerzen	7,6	0,9	4,5	0,0
		Ödeme	5,6	0,0	1,5	0,0
Erkrankungen der Nieren	Häufig	Erkrankungen der Nieren****	7,6	0,9	1,7	0,0

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = Serum-Glutamat-Oxalacetat-Aminotransferase; SGPT = Serum-Glutamat-Pyruvat-Aminotransferase.

* Definition der Häufigkeitsangaben: Sehr häufig - $\geq 10\%$; Häufig - $> 5\%$ und $< 10\%$. Für alle Ereignisse, bei denen eine mögliche Beziehung zur Einnahme von Pemetrexed und Cisplatin vermutet wurde, wurde eine Grenze von 5% zur Aufnahme in diese Tabelle verwendet.

** Für den jeweiligen Schweregrad der Toxizität wird auf die CTCAE Kriterien (Version 3.0; NCI 2003) des NCI verwiesen. Die aufgeführten Berichtsraten beziehen sich auf CTCAE Version 3.0.

*** Die zusammengesetzte Nebenwirkungstabelle kombiniert die Ergebnisse aus den Studien JMEN zur Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (N=663) und PARAMOUNT zur Fortführung einer Pemetrexed-Behandlung als Erhaltungstherapie (N=539).

**** Kombiniertes Kriterium beinhaltet Serum/Blut Kreatinin Erhöhung, verminderte glomeruläre Filtrationsrate, Nierenversagen und renal/urogenital – andere.

Zu den klinisch relevanten CTC Toxizitäten jeglichen Grades, die von $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ der Patienten berichtet wurden, die randomisiert Pemetrexed erhielten, gehören: febrile Neutropenie, Infektion, verminderte Thrombozytenzahl, Diarrhö, Verstopfung, Alopezie, Pruritus/Juckreiz, Fieber (ohne Neutropenie), Erkrankungen der Augenoberfläche (einschließlich Konjunktivitis), verstärkter Tränenfluss, Schwindel und motorische Neuropathie.

Zu den klinisch relevanten CTC Toxizitäten, die von $< 1\%$ der Patienten berichtet wurden, die randomisiert Pemetrexed erhielten, gehören: allergische Reaktionen/Hypersensitivität, Erythema multiforme, supraventrikuläre Arrhythmie und Lungenembolie.

Die Verträglichkeit wurde anhand der Patienten, die randomisiert Pemetrexed erhielten (N=800), bewertet. Die Inzidenz der Nebenwirkungen wurde bei Patienten, die ≤ 6 Zyklen Pemetrexed in der Erhaltungstherapie (N=519) erhielten, bewertet und verglichen mit der bei Patienten, die > 6 Zyklen Pemetrexed (N=281) erhielten. Es wurde ein Anstieg der Nebenwirkungen (alle Grade) mit längerer Exposition beobachtet. Eine signifikante Zunahme der Inzidenz von möglicherweise durch die Studienmedikation bedingte Neutropenie des Grades 3/4 wurde bei längerer Exposition mit Pemetrexed (≤ 6 Zyklen: $3,3\%$, > 6 Zyklen: $6,4\%$; $p=0,046$) beobachtet. Bei längerer Exposition wurde bezüglich anderer einzelner Nebenwirkung des Grades 3/4/5 kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Schwerwiegende kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, zerebrovaskulärer Insult und transitorische ischämische Attacken wurden in klinischen Studien mit Pemetrexed, das üblicherweise in Kombination mit einem anderen zytotoxischen Wirkstoff verabreicht wird, gelegentlich berichtet. Die meisten Patienten, bei denen diese Ereignisse beobachtet wurden, hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren.

In klinischen Studien mit Pemetrexed wurden selten Fälle von Hepatitis, möglicherweise schwerwiegend, berichtet.

Gelegentlich wurde in klinischen Studien mit Pemetrexed über Panzytopenie berichtet.

Aus klinischen Studien wurden bei Patienten mit Pemetrexed-Behandlung gelegentlich Fälle von Colitis (einschließlich intestinale und rektale Blutungen, manchmal tödlich verlaufende, intestinale Perforation, intestinale Nekrose und Typhlitis) berichtet.

Aus klinischen Studien wurden bei Patienten mit Pemetrexed-Behandlung gelegentlich Fälle von manchmal tödlich verlaufender interstitieller Pneumonitis mit respiratorischer Insuffizienz berichtet.

Gelegentlich wurden Fälle von Ödemen bei Pemetrexed behandelten Patienten berichtet.

Aus klinischen Studien mit Pemetrexed wurde gelegentlich Ösophagitis / Strahlen-Ösophagitis berichtet.

Sepsis, manchmal tödlich, wurde häufig während klinischer Studien mit Pemetrexed berichtet.

Nach Markteinführung wurden bei mit Pemetrexed behandelten Patienten die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Es wurde gelegentlich über Fälle von akutem Nierenversagen bei Pemetrexed Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach der Markteinführung wurden nephrogener Diabetes insipidus und Nierentubulusnekrose mit nicht bekannter Häufigkeit berichtet.

Es wurden gelegentlich Fälle von Strahlenpneumonitis bei Patienten berichtet, die vor, während oder nach ihrer Pemetrexed Therapie bestrahlt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die vorher eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurden selten Fälle von "Radiation Recall" berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde gelegentlich über Fälle von peripheren Ischämien, die manchmal zu Nekrosen an den Extremitäten führen, berichtet.

Seltene Fälle von bullösen Erkrankungen einschließlich Stevens-Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen.

Selten wurde über eine immunvermittelte hämolytische Anämie bei Patienten, die mit Pemetrexed behandelt wurden, berichtet.

Seltene Fälle eines anaphylaktischen Schocks wurden berichtet.

Ein erythematöses Ödem, hauptsächlich der unteren Extremitäten, wurde mit unbekannter Häufigkeit berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichtete Symptome einer Überdosierung waren Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Mukositis, sensorische Polyneuropathie und Hautrötung. Eine erwartete Komplikation einer Überdosierung ist eine Knochenmarkdepression, die sich als Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie manifestiert. Außerdem können Infektionen mit oder ohne Fieber, Durchfall und Mukositis auftreten. Im Fall einer vermuteten Überdosierung müssen die Patienten mittels geeigneter Blutuntersuchungen überwacht werden und, soweit notwendig, unterstützende Therapie erhalten. Die Gabe von Calciumfolinat / Folinsäure zur Behandlung der Pemetrexed-Überdosierung sollte erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Folsäureanaloga, ATC-Code: L01BA04

ALIMTA (Pemetrexed) ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind.

In vitro Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der *de novo* Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden sind. Pemetrexed wird sowohl von dem reduzierten Folat-Carrier als auch membranständigen folatbindenden Proteintransportsystemen in die Zellen transportiert. Sobald es sich in der Zelle befindet, wird Pemetrexed schnell und wirksam durch das Enzym Folylpolyglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt. Die Polyglutamatformen werden in den Zellen zurückgehalten und sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen stattfindet und, in geringerem Maße, in normalen Zellen. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur verzichtet auf die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen klinischer Prüfungen mit ALIMTA bei allen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerung in allen zugelassenen Indikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Klinische Wirksamkeit

Mesotheliom

EMPHACIS, eine multizentrische, randomisierte, einfach-blinde Phase 3 Studie von ALIMTA plus Cisplatin gegen Cisplatin bei chemo-naiven Patienten mit malignem Pleuramesotheliom zeigte, dass mit ALIMTA und Cisplatin behandelte Patienten einen klinisch bedeutsamen Vorteil eines um median 2,8-Monate verlängerten Überlebens gegenüber solchen Patienten hatten, die nur mit Cisplatin behandelt wurden.

Während der Studie wurde eine niedrig-dosierte Folsäure- und Vitamin B₁₂-Gabe in die Therapie eingeführt, um die Toxizität zu verringern. Die primäre Analyse dieser Studie wurde in der Population aller Patienten vorgenommen, die in dem Behandlungsarm die Prüfmedikation erhielten (randomisiert und behandelt). Eine Subgruppenanalyse wurde für diejenigen Patienten vorgenommen, die Vitamingaben während der gesamten Behandlungsdauer erhielten (vollständige Vitamingabe). Die Ergebnisse dieser Analysen zur Wirksamkeit sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

**Wirksamkeit von ALIMTA plus Cisplatin gegenüber Cisplatin
beim malignen Pleuramesotheliom**

Wirksamkeitsparameter	Randomisierte und behandelte Patienten		Patienten mit vollständiger Vitamingabe	
	ALIMTA/ Cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	ALIMTA/ Cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Medianes Überleben (Monate) (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-Wert*	0,020		0,051	
Mediane Zeit bis zur Tumorprogression (Monate) (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-Wert*	0,001		0,008	
Zeit bis zum Therapieversagen (Monate) (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-Wert*	0,001		0,001	
Gesamtansprechrates** (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	

Abkürzung: CI = Konfidenzintervall

* p- Wert bezieht sich auf den Vergleich der beiden Arme.

** In dem ALIMTA/Cisplatin Arm, randomisiert und behandelt (N = 225) und mit vollständiger Vitamingabe (N = 167)

Eine statistisch signifikante Verbesserung der klinisch relevanten Symptome (Schmerzen und Dyspnoe) im Zusammenhang mit dem malignen Pleuramesotheliom wurde bei Anwendung der Lungenkrebs symptomskala im ALIMTA/Cisplatin-Arm (212 Patienten) gegenüber dem alleinigen Cisplatin-Arm (218 Patienten) gezeigt. Außerdem wurden statistisch signifikante Unterschiede in Lungenfunktionstests beobachtet. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen ergaben sich durch eine Verbesserung der Lungenfunktionsparameter im ALIMTA/Cisplatin-Arm und einer Verschlechterung der Lungenfunktion in Laufe der Zeit im Kontrollarm.

Für die Behandlung von Patienten, die an einem malignen Pleuramesotheliom leiden, mit ALIMTA in der Monotherapie liegen nur begrenzt Daten vor. ALIMTA wurde in Dosen von 500 mg/m² als Monotherapie bei 64 chemo-naiven Patienten mit malignem Pleuramesotheliom untersucht. Die Gesamtansprechrates betrug 14,1 %.

NSCLC, second-line Therapie

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III Studie mit ALIMTA gegen Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie belegte eine mediane Überlebenszeit von 8,3 Monaten bei mit ALIMTA behandelten Patienten (Intent to treat Population n = 283) und von 7,9 Monaten bei mit Docetaxel behandelten Patienten (ITT, n = 288). In der vorangegangenen Chemotherapie war ALIMTA nicht enthalten. Eine Analyse des Einflusses der Histologie auf den Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben fiel zugunsten von ALIMTA bei Patienten mit NSCLC mit einem überwiegend nicht plattenepithelialen histologischen Typ (n = 399, 9,3 versus 8,0 Monate, angepasste HR = 0,78; 95 % CI = 0,61-1,00, p = 0,047) aus, bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomhistologie zugunsten von Docetaxel (n = 172, 6,2 versus 7,4 Monate, angepasste HR = 1,56; 95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede des Sicherheitsprofils von ALIMTA in den verschiedenen histologischen Untergruppen beobachtet.

Begrenzte Daten einer separat randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studie zeigen, dass Wirksamkeitsdaten (Überleben und progressionsfreies Überleben) für Pemetrexed zwischen Patienten mit (n = 41) und ohne (n = 540) Vorbehandlung durch Docetaxel ähnlich sind.

Wirksamkeit von ALIMTA gegen Docetaxel in NSCLC - ITT Population

	ALIMTA	Docetaxel
Überlebenszeit (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI für medianes Überleben	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 % CI für HR	(0,82 – 1,20)	
▪ p-value für Nicht-Unterlegenheit (HR)	0,226	
Progressionsfreies Überleben (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Zeit bis zum Therapieversagen (Monate)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71 – 0,997)	
Ansprechen (n: qualifiziert für Ansprechen)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Ansprechrates (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stabiler Krankheitszustand (%)	45,8	46,4

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; HR = Hazard ratio; ITT = Intent to treat; n = Größe der Gesamtpopulation.

NSCLC, first-line Therapie

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 3 Studie von ALIMTA in Kombination mit Cisplatin gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin an chemo-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem (Grad IIIb oder IV) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zeigte, dass ALIMTA in Kombination mit Cisplatin (Intent to treat [ITT] Gruppe, n = 862) den primären Endpunkt erreichte und ähnliche klinische Wirksamkeit zeigte wie Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin (ITT, n = 863) bezogen auf Überleben (angepasste HR = 0,94; 95 % CI = 0,84 – 1,05).

Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der ITT Population. Sensitivitätsanalysen von wichtigen Wirksamkeitsendpunkten wurden auch gegenüber der Gruppe untersucht, die die Einschlusskriterien des Protokolls erfüllten (PQ = protocol qualified). Die Wirksamkeitsanalysen der PQ Population sind konsistent mit den Analysen der ITT Population und unterstützen die Nicht-Unterlegenheit der ALIMTA Cisplatin Kombination gegenüber der Gemcitabin Cisplatin Kombination.

Progressionsfreies Überleben (PFS = progression free survival) und die Gesamtansprechrates waren zwischen den Behandlungsarmen ähnlich: Mittleres PFS war 4,8 Monate für die Kombination ALIMTA Cisplatin gegenüber 5,1 Monaten für die Kombination Gemcitabin Cisplatin (angepasste HR = 1,04; 95 % CI = 0,94 – 1,15), die Gesamtansprechrates betrug 30,6 % (95 % CI = 27,3 – 33,9) für die Kombination ALIMTA Cisplatin gegenüber 28,2 % (95 % CI = 25,0 – 31,4) für die Kombination Gemcitabin Cisplatin. Die PFS Daten wurden teilweise durch eine unabhängige Bewertung (400 von 1725 Patienten wurden nach dem Zufall für die Bewertung ausgewählt) bestätigt.

Die Analyse des Einflusses der NSCLC Histologie auf das Überleben zeigte klinisch relevante Unterschiede entsprechend der Histologie, siehe untenstehende Tabelle.

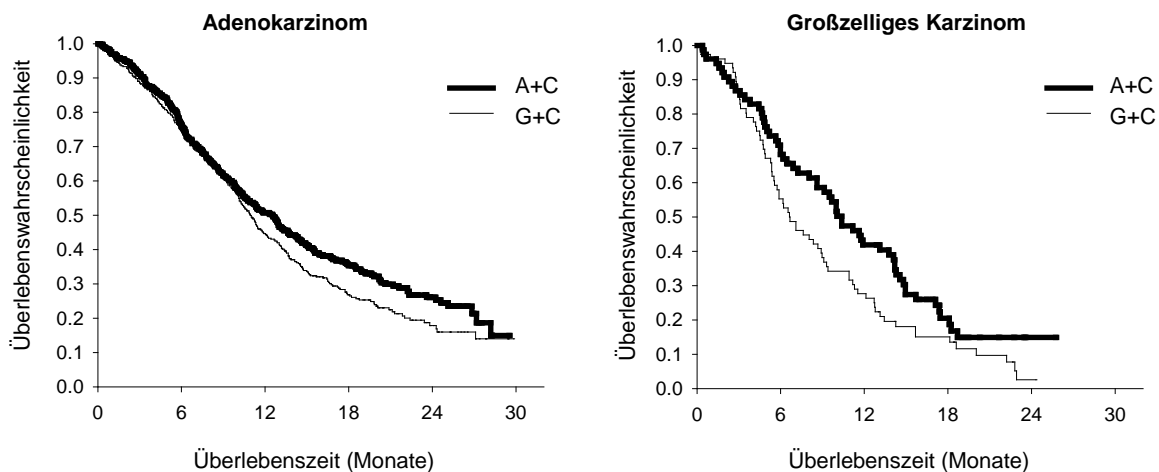
Wirksamkeit von ALIMTA + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin in der first-line Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) – ITT Population und histologische Untergruppen.

ITT Population und histologische Untergruppen	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 % CI)				Angepasste Hazard Ratio (HR) (95 % CI)	Überlegenheit p-Wert
	ALIMTA + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin			
ITT Population (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
Adenokarzinom (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
Großzelliges Karzinom (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
Andere (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
Plattenepithelkarzinom (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

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; ITT = intent-to-treat; N = Größe der Gesamtpopulation

^a Statistisch significant für Nicht-Unterlegenheit, mit einem Gesamtkonfidenzintervall für HR (= Hazard ratio) deutlich unter der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,17645 (p < 0,001).

Kaplan Meier Kurven der Überlebenszeit nach Histologie



A+C: Alimta + Cisplatin
G+C: Gemcitabin + Cisplatin

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede des Sicherheitsprofils von ALIMTA in Kombination mit Cisplatin in den verschiedenen histologischen Untergruppen beobachtet. Patienten, die mit ALIMTA und Cisplatin behandelt wurden, benötigten weniger Transfusionen (16,4 % versus 28,9 %, p < 0,001), Erythrozytentransfusionen (16,1 % versus 27,3 %, p < 0,001) und Thrombozytentransfusionen (1,8 % versus 4,5 %, p = 0,002). Ausserdem benötigten die Patienten seltener die Gabe von Erythropoetin/Darbopoetin (10,4 % versus 18,1 %, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % versus 6,1 %, p = 0,004), und Eisenpräparaten (4,3 % versus 7,0 %, p = 0,021).

JMEN

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie (JMEN) verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Erhaltungstherapie mit ALIMTA plus bestmöglicher supportiver Therapie (BSC = Best supportive care) (n = 441) mit der von Placebo plus BSC (n = 222) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB) oder metastasiertem (Stadium IV) nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen nach 4 Zyklen einer first-line Doublet-Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin, Paclitaxel oder Docetaxel keine Progression aufgetreten war. Eine first-line Doublet-Therapie mit ALIMTA war nicht eingeschlossen. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1. Die Patienten erhielten die Erhaltungstherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bewertet, die im Anschluss an die first-line Therapie (Induktionstherapie) erfolgte. Im Median erhielten die Patienten 5 Zyklen in der Erhaltungstherapie mit ALIMTA und 3,5 Zyklen mit Placebo. Insgesamt erhielten 213 Patienten (48,3 %) \geq 6 Zyklen und insgesamt 103 Patienten (23,4 %) \geq 10 Zyklen der Behandlung mit ALIMTA.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS = Progression free survival) in der mit ALIMTA behandelten Gruppe im Vergleich zum Placebo-Arm (n = 581, unabhängige Auswertung der Population, median 4,0 Monate vs. 2,0 Monate) (Hazard-Ratio = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73, $p < 0,00001$). Die unabhängige Beurteilung der CT-Scans der Patienten bestätigte die Ergebnisse der Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfer. Das mediane Überleben (OS - Overall Survival) lag bei der Gesamtpopulation (n = 663) im ALIMTA-Arm bei 13,4 Monaten und im Placebo-Arm bei 10,6 Monaten, Hazard-Ratio = 0,79 (95% CI: 0,65-0,95; $p = 0,01192$).

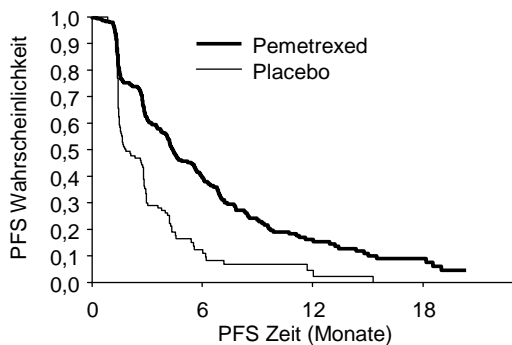
In Übereinstimmung mit anderen Studien zu ALIMTA wurden in der JMEN in Abhängigkeit von der Histologie des NSCLC unterschiedliche Therapie-Ergebnisse beobachtet. Bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie (n = 430, unabhängige Auswertung der Population) betrug das mediane progressionsfreie Überleben PFS im ALIMTA-Arm 4,4 Monate und 1,8 Monate im Placebo-Arm, Hazard-Ratio = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, $p = 0,00001$. Das mediane Überleben (OS) bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie (n = 481) betrug im ALIMTA-Arm 15,5 Monate und im Placebo-Arm 10,3 Monate, Hazard-Ratio = 0,70, 95% CI: 0,56-0,88, $p = 0,002$). Bei Berücksichtigung der Induktionsphase betrug das mediane Überleben bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie 18,6 Monate unter Alimta und 13,6 Monate unter Placebo (Hazard-Ratio = 0,71, 95% CI: 0,56-0,88, $p = 0,002$).

Bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie deutete sich hinsichtlich des PFS und des OS kein Vorteil von Alimta gegenüber Placebo an.

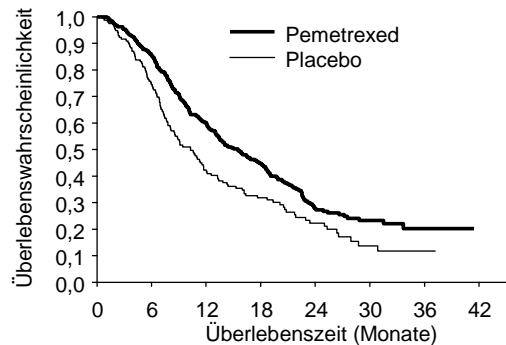
Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in Hinblick auf das Verträglichkeitsprofil von ALIMTA in den Histologie-Subgruppen beobachtet.

JMEN: Kaplan Meier Plots des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Überlebens (OS) unter ALIMTA versus Placebo bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie:

Progressionsfreies Überleben (PFS)



Überleben (OS).



PARAMOUNT

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie (PARAMOUNT) verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Erhaltungstherapie mit ALIMTA plus bestmöglicher supportiver Therapie (BSC = Best supportive care) (n = 359) mit der von Placebo plus BSC (n = 180) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB) oder metastasiertem (Stadium IV) nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), mit Ausnahme von überwiegender plattenepithelialer Histologie, bei denen nach 4 Zyklen einer first-line Doublet-Therapie (Induktionstherapie) mit ALIMTA in Kombination mit Cisplatin keine Progression aufgetreten war. Von den 939 Patienten, die als Induktionstherapie ALIMTA in Kombination mit Cisplatin erhielten, wurden 539 Patienten auf eine Erhaltungstherapie mit ALIMTA oder Placebo randomisiert. Von diesen randomisierten Patienten hatten 44,9 % ein komplettes/partielles Ansprechen und 51,9 % eine stabile Erkrankung nach der Induktionstherapie ALIMTA plus Cisplatin gezeigt. Für eine Randomisierung auf eine Erhaltungstherapie mussten die Patienten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 aufweisen. Die durchschnittliche (median) Zeit vom Start der Induktionstherapie ALIMTA plus Cisplatin und dem Start der Erhaltungstherapie betrug 2,96 Monate in beiden Behandlungsarmen im Pemetrexed- wie auch Placebo-Arm. Die randomisierten Patienten erhielten die Erhaltungstherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bewertet, die im Anschluss an die first-line Therapie (Induktionstherapie) erfolgte. Im Median erhielten die Patienten 4 Zyklen in der Erhaltungstherapie mit ALIMTA und 4 Zyklen mit Placebo. Insgesamt erhielten 169 Patienten (47,1 %) ≥ 6 Zyklen ALIMTA Erhaltungstherapie, entsprechend insgesamt mindestens 10 komplette Zyklen ALIMTA.

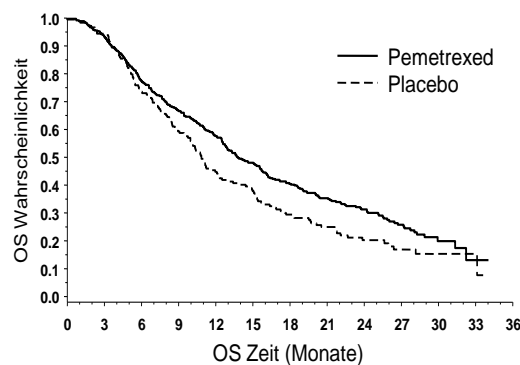
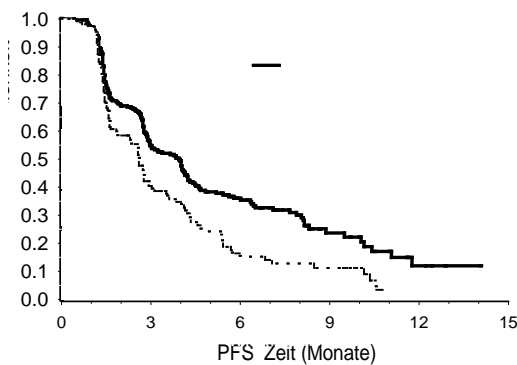
Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im ALIMTA Arm gegenüber dem Placebo-Arm (n = 472, unabhängige Auswertung der Population, median 3,9 Monate vs. 2,6 Monate, entsprechend) (Hazard-Ratio = 0,64, 95% CI: 0,51-0,81, p = 0,0002). Die unabhängige Beurteilung der Scans der Patienten bestätigte die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens der Prüferbewertung. Für die randomisierten Patienten betrug die mediane Prüfer-ermittelte PFS, ermittelt vom Beginn der ALIMTA plus Cisplatin first-line Induktionstherapie, 6,9 Monate im ALIMTA-Arm und 5,6 Monate im Placebo-Arm (Hazard-Ratio = 0,59, 95% CI = 0,47-0,74). Nach einer Induktionstherapie mit ALIMTA/Cisplatin (4 Zyklen), war die Behandlung mit ALIMTA gegenüber Placebo für das Gesamtüberleben (OS) statistisch überlegen (Median 13,9 Monate versus 11,0 Monate, Hazard-Ratio = 0,78, 95%, CI = 0,64-0,96, p=0,0195). Zum Zeitpunkt dieser finalen Analyse zum Überleben waren 28,7% der Patienten im ALIMTA-Arm am Leben bzw. „lost to follow up“, im Vergleich zu 21,7% im Placebo-Arm. Die relative Effektivität einer ALIMTA-Behandlung war zwischen den Untergruppen

(einschließlich Krankheitsstadium, Ansprechen auf die Induktionstherapie, ECOG PS, Raucherstatus, Geschlecht, Histologie und Alter) konsistent und ähnlich der in nicht-adjustierten OS- und PFS-Analysen beobachteten. Die 1- und 2-Jahres Überlebensraten für ALIMTA-Patienten betragen 58% bzw. 32% im Vergleich zu 45% bzw. 21% für Placebo-Patienten. Gerechnet ab Beginn der ALIMTA/Cisplatin Erstlinien-Induktionstherapie betrug das mediane Überleben (OS) von Patienten im ALIMTA-Arm 16,9 Monate und im Placebo-Arm 14,0 Monate (Hazard-Ratio = 0,78, 95% CI = 0,64-0,96). Der Prozentsatz von Patienten, die eine Behandlung nach Beendigung der Studientherapie erhielten, betrug 64,3% für ALIMTA und 71,7% für Placebo.

PARAMOUNT: Kaplan Meier Plots des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Überlebens (OS) bei fortgeführter ALIMTA Behandlung als Erhaltungstherapie versus Placebo bei Patienten mit NSCLC außer überwiegender plattenepithelialer Histologie (berechnet nach Randomisierung)

progressionsfreies Überleben (PFS)

Überleben (OS)



Die ALIMTA Erhaltungstherapie zeigte in beiden Studien JMEN und PARAMOUNT ein ähnliches Verträglichkeitsprofil.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Pemetrexed nach Gabe als Monotherapie wurden bei 426 Krebspatienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Dosen von 0,2 bis 838 mg/m² in Infusionen über einen Zeitraum von 10 Minuten untersucht. Das Verteilungsvolumen im Steady-state beträgt 9 l/m². Nach Ergebnissen aus *in vitro* Studien wird Pemetrexed zu etwa 81 % an Plasmaproteine gebunden. Die Bindung wurde durch unterschiedliche Grade einer Niereninsuffizienz nicht nennenswert beeinflusst. Pemetrexed wird in eingeschränktem Maße hepatisch metabolisiert. Pemetrexed wird hauptsächlich unverändert im Urin ausgeschieden und 70 % bis 90 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung unverändert im Urin wiedergefunden. *In vitro* Studien zeigen, dass Pemetrexed aktiv über OAT3 (Organo-Anion Transporter) sezerniert wird. Pemetrexed hat eine Gesamtclearance von 91,8 ml/min und die Halbwertszeit im Plasma beträgt 3,5 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 90 ml/min). Die interindividuelle Variabilität der Clearance ist mit 19,3 % gering. Die Gesamtexposition mit Pemetrexed (AUC) und die maximale Plasmakonzentration erhöhen sich proportional mit der Dosis. Die Pharmakokinetik von Pemetrexed bleibt über mehrere Behandlungszyklen unverändert.

Die Pharmakokinetik von Pemetrexed wird von gleichzeitig verabreichtem Cisplatin nicht beeinflusst. Die orale Gabe von Folsäure und die intramuskuläre Gabe von Vitamin B₁₂ verändern nicht die Pharmakokinetik von Pemetrexed.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Anwendung von Pemetrexed in trächtigen Mäusen führte zu einem verringerten Geburtsgewicht, unvollständiger Ossifikation einiger Skelettstrukturen und Gaumenspalte.

Die Anwendung von Pemetrexed führte bei männlichen Mäusen zur Reproduktionstoxizität mit etwas verringerter Fertilität und testikulärer Atrophie. In einer Studie mit Beagle-Hunden, die für 9 Monate intravenöse Bolus-Injektionen erhalten hatten, wurden testikuläre Veränderungen beobachtet (Degeneration/Nekrose des seminiferen Epithelgewebes).

Dies lässt den Schluss zu, dass Pemetrexed die männliche Fertilität beeinträchtigen kann. Die weibliche Fertilität wurde nicht untersucht.

Pemetrexed wirkte sowohl im *in vitro* Chromosomenabberationstest in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters als auch im Ames Test nicht mutagen. Pemetrexed wirkte im *in vivo* Micronucleus-Test in der Maus klastogen.

Es wurden keine Studien zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials von Pemetrexed durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Pemetrexed ist mit calciumhaltigen Lösungen inkompatibel, einschließlich Ringer-Lactat-Lösung und Ringer-Lösung. Da keine weiteren Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

3 Jahre.

Zubereitete Lösungen und Infusionslösungen:

Nach der Zubereitung (Rekonstitution) gemäß Anweisung enthält die ALIMTA-Lösung zur Infusion kein antibakterielles Konservierungsmittel. Für die zubereitete Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Kühlschranktemperatur für einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ALIMTA 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Durchstechflasche (Glasart I) mit Gummistopfen enthält 100 mg Pemetrexed.
Packungsgröße zu 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

ALIMTA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Durchstechflasche (Glasart I) mit Gummistopfen enthält 500 mg Pemetrexed.
Packungsgröße zu 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

1. Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Zubereitung und weiteren Verdünnung von Pemetrexed für die Anwendung als Lösung zur intravenösen Infusion.
2. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen von ALIMTA. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Pemetrexed, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.
3. ALIMTA 100 mg
Lösen Sie den Inhalt der 100 mg-Durchstechflaschen mit 4,2 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 25 mg/ml Pemetrexed.

ALIMTA 500 mg

Lösen Sie den Inhalt der 500 mg-Durchstechflaschen mit 20 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 25 mg/ml Pemetrexed.

Schwenken Sie das Fläschchen vorsichtig, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Die entstandene Lösung ist klar und die Färbung reicht von farblos bis gelb oder grüngelb, ohne dass die Produktqualität beeinträchtigt ist. Der pH der zubereiteten Lösung liegt zwischen 6,6 und 7,8.

Ein weiterer Verdünnungsschritt ist notwendig.

4. Verdünnen Sie das benötigte Volumen an rekonstituierter Pemetrexed-Lösung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf 100 ml Gesamtvolumen. Diese Lösung ist anschließend mittels intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten zu verabreichen.
5. Pemetrexed-Infusionslösungen, die wie oben angegeben zubereitet wurden, sind kompatibel mit Polyvinylchlorid- und Polyolefin-beschichteten Infusionssets und -beuteln.
6. Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Nicht anwenden, wenn Partikel sichtbar sind.
7. Pemetrexed-Lösungen sind zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zubereitung und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Wie bei anderen potenziell toxischen Onkolytika muss die Handhabung und Zubereitung von Pemetrexed-Infusionslösungen mit Vorsicht geschehen. Die Verwendung von Handschuhen wird empfohlen. Sollte eine Pemetrexed-Lösung in Kontakt mit der Haut kommen, waschen Sie die Haut sofort und gründlich mit Wasser und Seife. Wenn Pemetrexed in Kontakt mit der Schleimhaut kommt,

gründlich mit Wasser spülen. Pemetrexed wirkt nicht blasenbildend. Es gibt kein spezielles Antidot für Extravasate von Pemetrexed. Bis heute gibt es nur wenige Berichte über Extravasate von Pemetrexed, welche von den Prüfern nicht als schwerwiegende eingestuft wurden. Extravasate von Pemetrexed sollten mit den üblichen lokalen Standardmethoden für Extravasate anderer nicht-blasenbildender Arzneimittel behandelt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/04/290/001
EU/1/04/290/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. September 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Lilly France S.A.S.
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALIMTA 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Pemetrexed (als Pemetrexednatrium).

Nach Rekonstitution (siehe Gebrauchsinformation) enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml
Pemetrexed.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Salzsäure, Natriumhydroxid (weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Nach Rekonstitution und Verdünnung zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Angaben zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unverbrauchten Inhalt ordnungsgemäß entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/290/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ALIMTA 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed
Zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
Angaben zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALIMTA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexednatrium).

Nach Rekonstitution (siehe Gebrauchsinformation) enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml
Pemetrexed.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Salzsäure, Natriumhydroxid (weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Nach Rekonstitution und Verdünnung zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Angaben zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unverbrauchten Inhalt ordnungsgemäß entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/290/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ALIMTA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung
Pemetrexed
Zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
Angaben zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ALIMTA 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung

ALIMTA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung

Pemetrexed

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ALIMTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ALIMTA beachten?
3. Wie ist ALIMTA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ALIMTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ALIMTA und wofür wird es angewendet?

ALIMTA ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen.

ALIMTA wird in Kombination mit Cisplatin, einem anderen Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen, zur Behandlung des malignen Pleuramesothelioms, eine Krebserkrankung des Rippenfalls, bei Patienten, die keine vorherige Chemotherapie erhalten haben, eingesetzt.

ALIMTA wird auch in Kombination mit Cisplatin zur erstmaligen Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen Stadien von Lungenkrebs gegeben.

ALIMTA kann Ihnen verschrieben werden, wenn Sie Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium haben und Ihre Erkrankung auf eine anfängliche Chemotherapie angesprochen hat oder größtenteils unverändert geblieben ist.

ALIMTA wird ebenfalls zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien von Lungenkrebs eingesetzt, nachdem vorher eine andere Chemotherapie angewendet wurde und die Krankheit danach weiter fortschreitet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ALIMTA beachten?

ALIMTA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pemetrexed oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen, müssen Sie während der Behandlung mit ALIMTA abstillen.
- wenn Sie kürzlich eine Gelbfieberimpfung erhalten haben oder sie demnächst erhalten werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ALIMTA anwenden.

Wenn Sie ein Nierenleiden haben oder früher eines hatten, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt oder Krankenhausapotheker, da Sie möglicherweise ALIMTA nicht erhalten dürfen.

Bei Ihnen werden vor jeder Infusion Blutuntersuchungen durchgeführt werden; dabei wird überprüft, ob Ihre Nieren- und Leberfunktion ausreicht und ob Sie genügend Blutzellen haben, um ALIMTA zu erhalten. Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis ändern oder die Behandlung verzögern, sofern es Ihr Allgemeinzustand erfordert und wenn Ihre Blutwerte zu niedrig sind. Wenn Sie ebenfalls Cisplatin erhalten, wird Ihr Arzt dafür sorgen, dass Ihr Körper ausreichend Wasser enthält und Sie die notwendigen Arzneimittel erhalten, um das Erbrechen vor und nach der Cisplatin-Gabe zu vermeiden.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie eine Strahlentherapie hatten oder eine solche Therapie bei Ihnen geplant ist, da eine frühe oder späte Strahlenreaktion mit ALIMTA möglich ist.

Bitte sagen Sie Ihrem Arzt, ob Sie kürzlich geimpft wurden, da dies möglicherweise ungünstige Auswirkungen mit ALIMTA haben kann.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie eine Herzerkrankung haben bzw. in Ihrer Krankengeschichte hatten.

Sollte bei Ihnen eine Flüssigkeitsansammlung um die Lunge herum vorliegen, kann Ihr Arzt entscheiden, diese Flüssigkeit zu beseitigen, bevor Sie ALIMTA erhalten.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Einsatz von ALIMTA in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Anwendung von ALIMTA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie Arzneimittel gegen Schmerzen oder Entzündungen (Schwellungen) einnehmen, wie solche Arzneimittel, die „nichtsteroidale Antiphlogistika“ (NSAIDs) genannt werden, einschließlich Arzneimittel, die nicht verschreibungspflichtig sind (wie Ibuprofen). Es gibt viele verschiedenartige NSAIDs mit unterschiedlicher Wirkdauer. Abhängig von dem geplanten Datum Ihrer ALIMTA-Infusion und/oder dem Ausmaß Ihrer Nierenfunktion wird Ihr Arzt Ihnen sagen, welche anderen Arzneimittel Sie einnehmen können, und wann. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einige Ihrer Arzneimittel NSAIDs sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, , **sagen Sie es Ihrem Arzt**. ALIMTA sollte während der Schwangerschaft vermieden werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen das mögliche Risiko einer Anwendung von ALIMTA während der Schwangerschaft besprechen. Frauen müssen während der Behandlung mit ALIMTA zuverlässige schwangerschaftsverhütende Maßnahmen anwenden.

Stillzeit

Wenn Sie stillen, sagen Sie es Ihrem Arzt.

Solange Sie mit ALIMTA behandelt werden, muss abgestillt werden.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Männern wird empfohlen während der Behandlung und in den ersten 6 Monaten nach der Behandlung mit ALIMTA kein Kind zu zeugen, und sollten deshalb in dieser Zeit eine sichere Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie während der Behandlung oder den folgenden 6 Monaten danach ein Kind zeugen

möchten, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Möglicherweise möchten Sie sich vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit der Spermaeinlagerung beraten lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Anwendung von ALIMTA können Sie sich müde fühlen. Sie müssen im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

ALIMTA enthält Natrium

ALIMTA 500 mg enthält ca. 54 mg Natrium je Durchstechflasche. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

ALIMTA 100 mg enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie ist ALIMTA anzuwenden?

Die ALIMTA-Dosis beträgt 500 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche. Ihre Körpergröße und Gewicht wird gemessen, um die Körperoberfläche zu berechnen. Ihr Arzt wird die Körperoberfläche verwenden, um die notwendige Dosis zu berechnen. Die Dosis wird möglicherweise in Abhängigkeit von Ihrem Blutbild und Ihrem Allgemeinzustand angepasst oder die Behandlung verschoben. Ein Krankenhausapotheker, das Pflegepersonal oder ein Arzt wird das ALIMTA Pulver mit steriler 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) mischen, bevor es bei Ihnen angewendet wird.

Sie werden ALIMTA immer als intravenöse Infusion erhalten. Die Infusion dauert etwa 10 Minuten.

Bei Anwendung von ALIMTA in Kombination mit Cisplatin:

Ihr Arzt oder Krankenhausapotheker wird die für Sie notwendige Dosis anhand Ihrer Körpergröße und Ihres Gewichts berechnen. Cisplatin wird ebenfalls als Infusion in eine Ihrer Venen gegeben. Die Infusion wird etwa 30 Minuten nach dem Ende der Infusion von ALIMTA beginnen. Die Infusion von Cisplatin dauert etwa 2 Stunden.

Sie sollten normalerweise Ihre Infusion ein Mal alle 3 Wochen erhalten.

Zusätzliche Arzneimittel:

Kortikosteroide: Ihr Arzt wird Ihnen Kortison-Tabletten verschreiben (entsprechend 4 mg Dexamethason zweimal täglich), die Sie am Tag vor, am Tag während und am Tag nach der Anwendung von ALIMTA einnehmen müssen. Sie erhalten dieses Arzneimittel, um die Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen zu vermindern, die während der Krebsbehandlung auftreten können.

Vitamingaben: Ihr Arzt wird Ihnen Folsäure (ein Vitamin) zum Einnehmen oder Multivitamine, die Folsäure enthalten (350 bis 1000 Mikrogramm), verschreiben, die Sie während der Anwendung von ALIMTA einmal täglich einnehmen müssen. Sie müssen mindestens 5 Dosen in den 7 Tagen vor der ersten Dosis ALIMTA einnehmen. Sie müssen die Einnahme der Folsäure für 21 Tage nach der letzten Dosis ALIMTA fortführen. In der Woche vor der Anwendung von ALIMTA und etwa alle 9 Wochen (entsprechend 3 Zyklen der Behandlung mit ALIMTA) werden Sie außerdem eine Injektion von Vitamin B₁₂ (1000 Mikrogramm) erhalten. Sie erhalten Vitamin B₁₂ und Folsäure, um die möglichen Nebenwirkungen der Krebsbehandlung zu verringern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sie müssen Ihren Arzt sofort informieren, wenn Sie das Folgende bei sich bemerken:

- Fieber oder Infektion (häufig): wenn Sie eine Körpertemperatur von 38°C oder darüber haben, schwitzen oder andere Anzeichen einer Infektion haben (weil Sie dann möglicherweise weniger weiße Blutkörperchen als normal haben, was sehr häufig ist). Infektionen (Sepsis) können schwerwiegend sein und könnten zum Tode führen.
- Wenn Sie Schmerzen im Brustkorb (häufig) verspüren oder eine erhöhte Pulsrate haben (gelegentlich).
- Wenn Sie Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Wundsein im Mund verspüren (sehr häufig).
- Allergische Reaktionen: wenn Sie einen Hautausschlag (sehr häufig) /-brennen entwickeln oder ein stechendes Gefühl (häufig) oder Fieber (häufig). Selten sind Hautreaktionen, die schwerwiegend sind und zum Tode führen können. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn eine heftige Rötung oder Jucken auftritt oder sich Blasen bilden (Stevens-Johnson Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse).
- Wenn Sie sich müde oder schwach fühlen, rasch in Atemnot geraten oder blass aussehen (weil Sie dann möglicherweise weniger Hämoglobin als normal haben, was sehr häufig ist).
- Wenn Sie ein Bluten des Zahnfleisches, der Nase oder des Mundes feststellen oder eine andere Blutung, die nicht zum Stillstand kommt, oder einen rötlichen oder rosafarbenen Urin oder unerwartete Blutergüsse haben (weil Sie dann möglicherweise weniger Blutplättchen haben als normal, was sehr häufig ist).
- Wenn bei Ihnen eine plötzliche Atemlosigkeit, starke Brustschmerzen oder Husten mit blutigem Auswurf auftritt (gelegentlich) (dies könnte ein Anzeichen für ein Blutgerinnsel in Ihren Lungengefäßen sein (Lungenembolie)).

Nebenwirkungen bei ALIMTA können sein:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen

Niedrige Hämoglobinwerte (Anämie)

Niedrige Anzahl von Blutplättchen

Durchfall

Erbrechen

Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Wundsein im Mund

Übelkeit

Appetitverlust

Müdigkeit

Hautrötung

Haarausfall

Verstopfung

Gefühllosigkeit

Nieren: Blutwerte außerhalb des Normbereichs

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Allergische Reaktion: Hautrötung / brennendes oder stechendes Gefühl

Infektion einschließlich Sepsis (Blutvergiftung)

Fieber

Dehydratation

Nierenversagen

Hautreizung und Jucken

Schmerzen im Brustkorb

Muskelschwäche

Konjunktivitis (Bindehautentzündung)

Magenverstimmung

Bauchschmerzen

Geschmacksveränderung

Leber: Blutwerte außerhalb des Normbereichs

Übermäßiger Tränenfluss

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Akutes Nierenversagen

Erhöhte Pulsrate

Entzündung der Speiseröhren-Schleimhaut (Ösophagitis) trat unter ALIMTA/ Strahlen - Therapie auf.
Colitis (Entzündung der inneren Auskleidung des Dickdarms, die verbunden sein kann mit Blutungen im Darm und Enddarm)

Interstitielle Pneumonitis (Vernarbung der Lungenbläschen)

Ödeme (Austritt von Wasser in das Körpergewebe, das zu Schwellungen führt).

Bei einigen Patienten, die ALIMTA, üblicherweise in Kombination mit anderen Krebsmittel, erhielten, trat Herzinfarkt, Schlaganfall oder Schlaganfall mit geringgradiger Schädigung auf.

Panzytopenie – eine gleichzeitige Verminderung der weißen, roten Blutkörperchen- und der Blutplättchen-Anzahl.

Bei Patienten, die vor, während oder nach ihrer ALIMTA Behandlung auch eine Strahlenbehandlung erhalten, kann eine durch Strahlung verursachte Entzündung des Lungengewebes (Vernarbung der Lungenbläschen, die mit der Strahlenbehandlung im Zusammenhang steht) auftreten.

Schmerzen, Kälte und Weißwerden der Hände und Füße (Extremitäten) wurde berichtet.

Blutgerinnsel in den Lungengefäßen (Lungenembolie).

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

"Radiation Recall" (ein Hautausschlag ähnlich einem schweren Sonnenbrand), Erscheinung auf der Haut, die vorher (einige Tage bis Jahre) einer Strahlentherapie ausgesetzt war.

Blasenförmige Hauterscheinungen (starke Blasenbildungen der Haut) – einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Immunvermittelte hämolytische Anämie (Antikörper-vermittelte Zerstörung der roten Blutkörperchen).

Hepatitis (Entzündung der Leber).

Anaphylaktischer Schock (schwere allergische Reaktion).

Nicht bekannt: Die Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden

Schwellung der unteren Gliedmaßen mit Schmerz und Rötung

Erhöhte Harnausscheidung

Durst und erhöhte Wasseraufnahme

Hypernatriämie – erhöhter Natriumspiegel im Blut

Jedes dieser Anzeichen und/oder Umstände kann bei Ihnen auftreten. Sie müssen Ihren Arzt so bald wie möglich informieren, wenn die ersten Anzeichen dieser Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie sich wegen möglicher Nebenwirkungen sorgen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt darüber.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ALIMTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

Zubereitete Lösungen und Infusionslösungen: Das Produkt muss unverzüglich angewendet werden. Sofern wie vorgeschrieben zubereitet, wurde die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten und der Infusionslösung bei Aufbewahrung im Kühlschrank für einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen.

Dieses Arzneimittel ist zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend nationaler Anforderungen zu entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ALIMTA enthält

Der Wirkstoff ist Pemetrexed

ALIMTA 100 mg: Jede Durchstechflasche enthält 100 Milligramm Pemetrexed (als Pemetrexednatrium).

ALIMTA 500 mg: Jede Durchstechflasche enthält 500 Milligramm Pemetrexed (als Pemetrexednatrium).

Nach der Auflösung enthält die Lösung 25 mg/ml des Wirkstoffes Pemetrexed. Anschließend ist vom Fachpersonal ein weiterer Verdünnungsschritt durchzuführen, bevor die Anwendung erfolgt.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Salzsäure und Natriumhydroxid.

Wie ALIMTA aussieht und Inhalt der Packung

ALIMTA ist ein Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche. Es ist ein weißes bis leicht gelbliches oder grün-gelbliches lyophilisiertes Pulver. Jede Packung ALIMTA enthält eine Durchstechflasche ALIMTA.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Niederlande

Hersteller

Lilly France SAS
Rue du Colonel Lilly
F-67640 Fegersheim
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Б ъ л г а р и я

Т П " Е л и Л и л и
Н е д е р л а н д " Б . В . -
Б ъ л г а р и я
т е л . + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Slovenija

Eli Lilly, Farmaceutska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung:

1. Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Zubereitung und weiteren Verdünnung von Pemetrexed für die Anwendung als Lösung zur intravenösen Infusion.
2. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen von ALIMTA. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Pemetrexed, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.
3. ALIMTA 100 mg:
Lösen Sie den Inhalt der 100 mg-Durchstechflaschen mit 4,2 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 25 mg/ml Pemetrexed.
ALIMTA 500 mg:
Lösen Sie den Inhalt der 500 mg-Durchstechflaschen mit 20 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf, daraus resultiert eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 25 mg/ml Pemetrexed.

Schwenken Sie das Fläschchen vorsichtig, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Die entstandene Lösung ist klar und die Färbung reicht von farblos bis gelb oder grüngelb, ohne dass die Produktqualität beeinträchtigt ist. Der pH der zubereiteten Lösung liegt zwischen 6,6 und 7,8.

Ein weiterer Verdünnungsschritt ist notwendig.

4. Verdünnen Sie das benötigte Volumen an rekonstituierter Pemetrexed-Lösung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) ohne Konservierungsmittel auf 100 ml Gesamtvolumen. Diese Lösung ist anschließend mittels intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten zu verabreichen.
5. Pemetrexed-Infusionslösungen, die wie oben angegeben zubereitet wurden, sind kompatibel mit Polyvinylchlorid- und Polyolefin-beschichteten Infusionssets und -beuteln. Pemetrexed ist mit calciumhaltigen Lösungen inkompatibel, einschließlich Ringer-Lactat-Lösung und Ringer-Lösung.
6. Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Nicht anwenden, wenn Partikel sichtbar sind.
7. Pemetrexed-Lösungen sind zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zubereitung und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung: Wie bei anderen potenziell toxischen Onkolytika sollte die Handhabung und Zubereitung von Pemetrexed-Infusionslösungen mit Vorsicht geschehen. Die Verwendung von Handschuhen wird empfohlen. Sollte eine Pemetrexed-Lösung in Kontakt mit der Haut kommen, waschen Sie die Haut sofort und gründlich mit Wasser und Seife. Wenn Pemetrexed in Kontakt mit der Schleimhaut kommt, gründlich mit Wasser spülen. Pemetrexed wirkt nicht blasenbildend. Es gibt kein spezielles Antidot für Extravasate von Pemetrexed. Bis heute gibt es nur wenige Berichte über Extravasate von Pemetrexed, welche von den Prüfern nicht als schwerwiegende eingestuft wurden. Extravasate von Pemetrexed sollten mit den üblichen lokalen Standardmethoden für Extravasate anderer nicht-blasenbildender Arzneimittel behandelt werden.