

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ALIMTA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
ALIMTA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

ALIMTA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
100 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium formájában) injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 11 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

ALIMTA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
500 mg pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium formájában) injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 54 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után (lásd 6.6 pont) 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér, illetve világossárga vagy zöldessárga színű liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Malignus pleuralis mesothelioma

Az ALIMTA ciszplatinnal kombinációban a nem rezekálható malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallott.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Az ALIMTA ciszplatinnal kombinációban lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére javallott, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

Az ALIMTA monoterápiában, fenntartó kezelésként olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére javallott (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével), akiknél a betegség nem progrediált közvetlenül a platinaalapú kemoterápiát követően (lásd 5.1 pont).

Az ALIMTA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek második vonalbeli kezelésére javallott, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ALIMTA csak a daganatellenes kemoterápia alkalmazásában járatos orvos felügyelete mellett alkalmazható.

ALIMTA ciszplatinnal kombinációban

Az ALIMTA javasolt adagja 500 mg/testfelszín m² intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatin javasolt adagja 75 mg/testfelszín m², két óra alatt, körülbelül 30 perccel a pemetrexed infúzió befejezését követően minden 21 napos ciklus első napján. A betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és a szükséges folyadékbevitelről gondoskodni kell a ciszplatin adása előtt és/vagy után (a speciális adagolási javaslatra vonatkozóan lásd a ciszplatin alkalmazási előírását is).

ALIMTA monoterápiában

A nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél az ALIMTA javasolt adagja 500 mg/testfelszín m² intravénás infúzióban, 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján.

Premedikáció

A bőrreakciók incidenciájának és súlyosságának csökkentése érdekében kortikoszteroidot kell adni a pemetrexed adása előtti, alatti és utáni napon. A kortikoszteroid adagjának ekvivalensnek kell lennie a naponta kétszer, szájon át adott 4 mg dexametazonnal (lásd 4.4 pont).

A toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt betegeknél vitamin kiegészítést is kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A betegeknél naponta kell szedni szájon át folsavat vagy folsav-tartalmú multivitamin (350-1000 mikrogramm). Legalább öt adag folsavat kell a betegeknél bevinni a pemetrexed első dózisát megelőző hét nap alatt, és az adagolást folytatni kell a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a pemetrexed utolsó dózisát követően 21 napig. A betegeknél intramuscularisan B₁₂-vitamin (1000 mikrogramm) kell adni a pemetrexed első adagját megelőző héten, majd ezt követően minden harmadik ciklusban. A további B₁₂-vitamin injekciók adhatók a pemetrexeddel azonos napon.

Monitorozás

A pemetrexed-kezelésben részesülő betegeknél minden adag előtt ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve a minőségi fehérvérsejtszámot és a thrombocytaszámot. Minden egyes kemoterápia előtt vérvizsgálatot kell végezni a vese és májfunkció ellenőrzésére. A kemoterápiás ciklus kezdete előtt a betegeknél a következő paraméterek megléte szükséges: abszolút neutrophilszám (ANC) ≥ 1500 sejt/mm³ és a thrombocytaszám $\geq 100\ 000$ sejt/mm³.

A kreatinin-clearance-nek ≥ 45 ml/perc-nek kell lennie.

Az összbilirubin nem haladhatja meg a normálérték felső határának 1,5-szeresét. Az alkalikus foszfatáznak (AP), a szérum glutamát-oxálacetát-transzamináznak (SGOT, angolszász nyelvterületen aszpartát-amino-transzferáz, ASAT) és a szérum glutamát-piruvát-transzamináznak (SGPT, angolszász nyelvterületen alanin-amino-transzferáz, ALAT) a normálérték felső határának ≤ 3 -szorosának kell lennie. A normálérték felső határának ötszörösét meg nem haladó alkalikus foszfatáz-, SGOT- és SGPT-érték elfogadható, ha a májban is van daganatátét.

Dózismódosítások

A dózismódosítás a következő ciklus elején az előző kezelési ciklus során észlelt legrosszabb hematológiai értékek vagy a maximális nem hematológiai toxicitás alapján történjen. A kezelés halasztható, hogy elegendő idő legyen a laboratóriumi értékek rendeződésére. A laboratóriumi értékek helyreállása után a betegeket az 1., 2. és 3. táblázatban ismertetett irányelvek alapján kell ismételt kezelni, melyek alkalmazhatók a monoterápiában és a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott ALIMTA-ra is.

| 1. táblázat - Az ALIMTA-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – hematológiai toxicitások | |
|---|--|
| Legalacsonyabb ANC (abszolút neutrophilszám) <500/mm ³ és legalacsonyabb thrombocytaszám ≥50 000/mm ³ | A korábbi (mind az ALIMTA, mind a ciszplatin) adag 75%-a |
| Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000/mm ³ a legalacsonyabb ANC-től függetlenül | A korábbi (mind az ALIMTA, mind a ciszplatin) adag 75%-a |
| Legalacsonyabb thrombocytaszám <50 000/mm ³ vérzéssel ^a , a legalacsonyabb ANC-től függetlenül | A korábbi adag (mind az ALIMTA, mind a ciszplatin) 50%-a |

^a Ezek a kritériumok megfelelnek a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai; 2.0 verzió; NCI 1998) szerinti ≥CTC 2. fokú vérzés definíciójának

Ha a betegeknél 3. fokú vagy annál súlyosabb nem-hematológiai toxicitás alakul ki (a neurotoxicitást kivéve), az ALIMTA alkalmazását le kell állítani, amíg a toxicitás foka a kezelés előtti szintre vagy az alá csökken. A kezelést a 2. táblázatban található irányelvek alapján kell folytatni.

| 2. táblázat - Az ALIMTA-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat – nem hematológiai toxicitások ^{a, b} | | |
|---|--|---|
| | Az ALIMTA dózisa (mg/m²) | A ciszplatin dózisa (mg/m²) |
| Bármilyen 3. vagy 4. fokú toxicitás a mucositist kivéve | A korábbi adag 75%-a | A korábbi adag 75%-a |
| Kórházi kezelést szükségessé tevő hasmenés (a fokozattól függetlenül) vagy 3. vagy 4. fokú hasmenés | A korábbi adag 75%-a | A korábbi adag 75%-a |
| 3. vagy 4. fokú mucositis | A korábbi adag 50%-a | A korábbi adag 100%-a |

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai; 2.0 verzió; NCI 1998)

^b A neurotoxicitást kivéve

Neurotoxicitás esetén az ALIMTA és ciszplatin javasolt dózismódosítását a 3. táblázat mutatja. A betegeknél le kell állítani a kezelést, ha 3. vagy 4. fokú neurotoxicitást figyelnek meg.

| 3. táblázat - Az ALIMTA-ra (monoterápiában vagy kombinációban) és ciszplatinra vonatkozó dózismódosítási táblázat - neurotoxicitás | | |
|---|--|---|
| CTC^afokozat | Az ALIMTA dózisa (mg/m²) | A ciszplatin dózisa (mg/m²) |
| 0–1 | A korábbi adag 100%-a | A korábbi adag 100%-a |
| 2 | A korábbi adag 100%-a | A korábbi adag 50%-a |

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; A Nemzeti Onkológiai Intézet Általános Toxicitási Kritériumai; 2.0 verzió; NCI 1998)

Az ALIMTA-kezelést le kell állítani, ha a betegnél bármilyen 3. vagy 4. fokú hematológiai vagy nem hematológiai toxicitás jelentkezik 2 dóziscsökkentést követően, illetve azonnal le kell állítani, ha 3. vagy 4. fokú neurotoxicitás figyelhető meg.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A klinikai vizsgálatokban nem találtak arra vonatkozó adatot, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknek fokozottabb lenne a mellékhatások kockázata, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknek. Nem szükséges az adagolás más módosítása, mint ami minden beteg esetén javasolt.

Gyermekek és serdülők

Az ALIMTA-nak gyermekek esetén malignus pleurális mesothelioma és nem kissejtes tüdőcarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Vesekárosodásban szenvedő betegek (a standard Cockcroft és Gault képlet vagy a Tc99m-DPTA-val mért glomeruláris filtrációs ráta segítségével számított szérum clearance módszer alapján)

A pemetrexed döntően változatlan formában ürül ki a vesén keresztül. A klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknek, akiknek ≥ 45 ml/perc volt a kreatinin-clearance-e, nem volt szükség az adagolás más módosítására, mint ami minden beteg esetén javasolt. Nem áll rendelkezésre a pemetrexed alkalmazására vonatkozó elegendő adat azon betegek esetében, akiknek a kreatinin clearance-e kevesebb, mint 45 ml/perc; ezért a pemetrexed alkalmazása ezeknél a betegeknek nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Nem találtak összefüggést az SGOT (ASAT), az SGPT (ALAT) vagy az összbilirubin érték és a pemetrexed farmakokinetikája között. Ugyanakkor nem vizsgálták külön azokat a májkárosodásban szenvedő betegeket, akiknél a bilirubinszint magasabb a normálérték felső határának 1,5-szeresénél és/vagy az aminoszterázok értéke magasabb a normálérték felső határának 3,0-szeresénél (májmetasztázisok hiánya esetén) vagy magasabb a normálérték felső határának 5,0-szeresénél (májmetasztázisok jelenléte esetén).

Az alkalmazás módja

Az ALIMTA intravénás alkalmazásra való. Az ALIMTA-t 10 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni minden 21 napos ciklus első napján.

Az ALIMTA felhasználása vagy alkalmazása előtti óvintézkedéseket, valamint az ALIMTA alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Egyidejű sárgaláz vakcináció (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A pemetrexed gátolhatja a csontvelő működését, ami neutropenia, thrombocytopenia és anaemia (vagy pancytopenia) formájában nyilvánul meg (lásd 4.8 pont). Rendszerint a myelosuppressio a dózis-limitáló toxicitás. A betegeknek a kezelés alatt figyelemmel kell kísérni a myelosuppressiót, és a pemetrexed nem adható a betegeknek addig, amíg az abszolút neutrophilszám (ANC) újra el nem éri a ≥ 1500 sejt/mm³ értéket és a thrombocytaszám vissza nem tér $\geq 100\ 000$ sejt/mm³ értékre. A további ciklusok során szükséges dóziscsökkentés a korábbi ciklusok során észlelt legalacsonyabb ANC értéken, thrombocytaszámon és maximális nem-hematológiai toxicitáson alapul (lásd 4.2 pont).

Kiseb toxicitásról, valamint a 3., illetve 4. fokú hematológiai és nem hematológiai toxicitás (mint amilyen a neutropenia, lázas neutropenia és 3., illetve 4. fokú neutropeniával járó fertőzések)

kialakulásának csökkenéséről számoltak be, ha a betegeket előzetesen folsavval és B₁₂-vitaminnal kezelték. Ezért a kezeléssel összefüggő toxicitás csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsav és B₁₂-vitamin szedését kell javasolni (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók jelentkezéséről számoltak be azoknál a betegeknél, akiket nem kezeltek előzetesen kortikoszteroiddal. Az előzetes dexametazon (vagy azzal ekvivalens) kezelés csökkentheti a bőrreakciók incidenciáját és súlyosságát (lásd 4.2 pont).

Nem vizsgáltak elegendő számú olyan beteget, akiknél a kreatinin-clearance <45 ml/perc, ezért a pemetrexed alkalmazása a <45 ml/perc kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknél kerülniük kell a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), mint az ibuprofén, és az acetilszalicilsav (>1,3 g naponta) szedését a pemetrexed alkalmazása előtt 2 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig (lásd 4.5 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő, pemetrexed-kezelésre alkalmas betegeknél a hosszú felezési idejű NSAID-ok szedését a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően legalább 2 napig fel kell függeszteni (lásd 4.5 pont).

Vesét érintő súlyos mellékhatásokat, köztük akut veseelégtelenséget jelentettek, pemetrexed monoterápia vagy pemetrexed és egyéb kemoterápiás szer együttes alkalmazása esetén. Sok olyan betegnél, akinél ezek előfordultak, megtalálhatók voltak a vesét érintő mellékhatások kialakulásának rizikófaktorai, beleértve a dehidrációt vagy az előzetesen fennálló magas vérnyomást vagy diabetest. A pemetrexed forgalomba hozatala után önmagában vagy más kemoterápiás szerrel együtt végzett alkalmazás esetén nephrogen diabetes insipidust és renalis tubularis necrosist is jelentettek. Az említett események zöme a pemetrexed adásának leállítását követően rendeződött. A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy fennállnak-e akut tubularis necrosis, csökkent vesefunkció, valamint a nephrogen diabetes insipidus jelei és tünetei (pl. hypernatraemia).

A harmadik térben lévő folyadékok, például a pleurális folyadék vagy az ascites pemetrexedre kifejtett hatása nem teljesen körülírt. Egy pemetrexeddel végzett II. fázisú vizsgálat, melybe 31 olyan szolid tumoros beteget vontak be, akiknél állandó volt a harmadik térben a folyadék jelenléte, nem mutatott ki különbséget a pemetrexed dózishoz normalizált plazmakoncentrációjában vagy clearance-ében azokhoz a betegekhöz képest, akiknél nem volt folyadékgyülem a harmadik térben. Így a harmadik térben lévő folyadékgyülem leszívása a pemetrexed-kezelés előtt megfontolandó, de nem feltétlenül szükséges.

A ciszplatinnal kombinációban alkalmazott pemetrexed gastrointestinalis toxicitásának következtében súlyos dehidrációt figyeltek meg. Ezért a betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni, és megfelelő folyadékpótlásról kell gondoskodni a kezelés előtt és/vagy azt követően.

Nem gyakran súlyos cardiovascularis eseményekről (köztük myocardialis infarctus és cerebrovascularis események) számoltak be a pemetrexeddel végzett klinikai vizsgálatok ideje alatt, többnyire más citotoxikus szerrel való együttes alkalmazás esetén. A legtöbb betegnél, akiknél ilyen eseményeket figyeltek meg, előzetesen fennálltak cardiovascularis kockázati tényezők (lásd 4.8 pont).

Tumoros betegeknél gyakori az immunszupprimált állapot, ezért élő, attenuált vaccináknak egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.3 és 4.5 pontok).

A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. A szexuálisan érett férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés alatt és azt követően további 6 hónapig. Javasolt a fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy az önmegtartóztatás. Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt érdeklődjenek utána a spermatárolás lehetőségének.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt (lásd 4.6 pont).

Irradiációs pneumonitis eseteket jelentettek olyan betegeknél, akik a pemetrexed-kezelést megelőzően, azzal egyidejűleg vagy azt követően sugárkezelésben részesültek. Ezekre a betegekre különös figyelmet kell fordítani, és elővigyázatosság szükséges egyéb radioszenzitizáló hatású anyagok használata esetén.

„Radiation recall” esetekről (a korábbi irradiáció által okozott bőrreakcióról) számoltak be olyan betegeknél, akik hetekkel vagy évekkal korábban sugárkezelést kaptak.

Segédanyagok

ALIMTA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

ALIMTA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A készítmény kb. 54 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,7%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pemetrexed főként a vesén keresztül ürül ki változatlan formában, tubuláris szekréciót, és kisebb mértékben glomeruláris filtrációt követően. A nefrotoxikus szerek (pl. aminoglikozidok, kacsdiuretikumok, platina vegyületek, ciklosporin) egyidejű adása potenciálisan késleltetheti a pemetrexed clearance-ét. Ezt a kombinációt elővigyázatosan kell alkalmazni. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan monitorozni kell.

A szintén tubulárisan kiválasztódó szerek (pl. probenecid, penicillin) egyidejű alkalmazása a pemetrexed clearance-ének esetleges megnyúlását eredményezheti. Ezeknek a szereknek pemetrexeddel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Szükség esetén a kreatinin-clearance-et szorosan monitorozni kell.

Ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/perc) a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok, mint az ibuprofén >1600 mg/nap) nagy adagjai és az acetilszalicilsav nagyobb adagban ($\geq 1,3$ g naponta) csökkentheti a pemetrexed eliminációját, és ennek következtében növelheti a pemetrexeddel kapcsolatos mellékhatások előfordulását. Ezért ép vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/perc) óvatosság szükséges NSAID-ok vagy acetilszalicilsav nagyobb adagjainak pemetrexeddel való együttes alkalmazásakor.

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 45-79 ml/perc) szenvedő betegeknél a pemetrexed NSAID-okkal (pl. ibuprofén) vagy nagyobb adagú acetilszalicilsavval való egyidejű alkalmazása a pemetrexed alkalmazása előtt 2 nappal, a kezelés napján és azt követően 2 napig kerülendő (lásd 4.4 pont).

A hosszabb felezési idejű NSAID-okkal (mint a piroxikám vagy rofekoxib) való esetleges interakcióra vonatkozó adatok hiányában enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegnél pemetrexed egyidejű alkalmazásakor a NSAID-ok alkalmazását a pemetrexed alkalmazása előtt legalább 5 nappal, a kezelés napján és azt követően legalább 2 napig fel kell függeszteni (lásd 4.4 pont). Amennyiben NSAID-ok egyidejű alkalmazása szükséges, a betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitást, különösen a myelosuppressziót és a gastrointestinalis toxicitást.

A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. Az emberi máj mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a pemetrexed várhatóan nem gátolja

klinikailag jelentős mértékben a CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 és CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Minden citotoxikus szer esetében gyakori kölcsönhatások

Mivel a thrombosis kockázata minden daganatos betegnél fokozott, az antikoaguláns kezelés alkalmazása gyakori. Az alvadási státusz egyénenként nagyon változó a betegség ideje alatt, továbbá kölcsönhatás lehetséges az orális antikoagulánsok és a daganatellenes kemoterápia között, ezért ha úgy döntenek, hogy a beteget orális antikoagulánssal kezelik, az INR-t (International Normalised Ratio, nemzetközi normalizált arány) gyakrabban kell ellenőrizni.

Együttes alkalmazás ellenjavallt: Sárgaláz vakcina: fatális generalizált vakcinációs betegség kockázata (lásd 4.3 pont).

Együttes alkalmazás nem javasolt: Élő, attenuált vakcinák (kivéve a sárgaláz, melynek egyidejű alkalmazása ellenjavallt): szisztémás, esetleg fatális betegség kockázata. A kockázat magasabb azoknál, akik az alapbetegség következtében immunszupprimált állapotban vannak. Inaktivált vakcina alkalmazása javasolt, amennyiben lehetséges (poliomyelitis) (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt. A pemetrexednek genetikai károsító hatásai lehetnek. Szexuálisan érett férfiaknak a kezelés alatt és azt követően további 6 hónapig nem javasolt a gyermeknemzés. Fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy önmegtartóztatás javasolt.

Terhesség

Nincsenek adatok a pemetrexed terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan, de az egyéb antimetabolitokhoz hasonlóan a pemetrexed valószínűleg súlyos születési rendellenességeket okoz, ha terhesség alatt alkalmazzák. Az állatkísérletekben reprodukív toxicitást észleltek (lásd 5.3 pont). A pemetrexed nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha feltétlenül szükséges, és csak az anyai szükséglet és a magzati kockázat gondos megfontolását követően (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pemetrexed kiválasztódik-e a humán anyatejbe, és a szoptatott gyermekekre kifejtett mellékhatások nem zárhatók ki. A szoptatást a pemetrexed-kezelés alatt abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Mivel a pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, javasolt, hogy a férfiak a kezelés elkezdése előtt érdeklődjenek utána a spermatárolás lehetőségének.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal beszámoltak arról, hogy a pemetrexed fáradtságot okozhat. Ezért a betegeket figyelmeztetni kell, hogy ha ez előfordul, kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett pemetrexeddel kapcsolatos nemkívánatos hatások (akár monoterápiában, akár kombinációban alkalmazták) a következők: csontvelő-szuppresszió - amely anaemia, neutropenia, leukopenia és thrombocytopenia formájában nyilvánul meg-, és gastrointestinalis toxicitás, melynek előfordulási formái az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés,

pharyngitis, mucositis és stomatitis. Az egyéb nemkívánatos hatások közé tartozik a vesetoxicitás, az aminoszén-szint emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, kiütés, infekció/szepszis és neuropathia. A ritkán tapasztalt események közé tartozik a Stevens-Johnson szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 4. táblázat felsorolja a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatok (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN és PARAMOUNT) során a monoterápiás kezelésként vagy a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott pemetrexeddel összefüggésben levő, illetve a forgalomba hozatalt követő időszakból származó mellékhatásokat, függetlenül az ok-okozati összefüggéstől.

A mellékhatások a MedDRA által javasolt szervrendszeri kategóriánként vannak feltüntetve. A gyakorisági kategóriák az alábbi megállapodás szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat Valamennyi fokozatú mellékhatás gyakorisága az ok-okozati összefüggéstől függetlenül a kulcsfontosságú (pivotális) regisztrációs vizsgálatokból: JMEI (ALIMTA vs. docetaxel), JMDB (ALIMTA és ciszplatín versus GEMZAR és ciszplatín, JMCH (ALIMTA plusz ciszplatín versus ciszplatín), JMEN és PARAMOUNT (pemetrexed plusz a legjobb szupportív kezelés versus placebo plusz a legjobb szupportív kezelés), valamint a forgalomba hozatalt követő időszakból.

| Szervrendszer (MedDRA) | Nagyon gyakori | Gyakori | Nem gyakori | Ritka | Nagyon ritka | Nem ismert |
|---|--|--|--------------|--------------------------------|----------------------|------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | infekció ^a pharyngitis | sepsis ^b | | | dermo-hypodermatitis | |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | neutropenia leukopenia haemoglobinszint csökkenése | láz neutropenia thrombocytaszám csökkenése | pancytopenia | autoimmun haemolyticus anaemia | | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | | túlérzékenység | | anaphylaxiás sokk | | |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | | dehidráció | | | | |

| Szervrendszer (MedDRA) | Nagyon gyakori | Gyakori | Nem gyakori | Ritka | Nagyon ritka | Nem ismert |
|---|---|---|---|-----------|--------------|------------|
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | | ízérzés zavara perifériás motoros neuropathia perifériás szenzoros neuropathia szédülés | acut cerebrovascularis esemény ischaemiás stroke intracranialis vérzés | | | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | | conjunctivitis szemszárazság fokozott könnyezés keratoconjunctivitis sicca szemhéj oedema a szem felszínének betegsége | | | | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | szívelégtelenség arrhythmia | angina myocardialis infarctus coronaria betegség supraventricularis arrhythmia | | | |
| Érbetegségek és tünetek | | | perifériás ischaemia ^c | | | |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | | | pulmonalis embolizáció interstitialis pneumonitis ^{bd} | | | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | stomatitis étvágytalanság hányás hasmenés hányinger | emésztési zavar székrekedés hasi fájdalom | rectalis vérzés gastrointestinalis vérzés intestinalis perforáció oesophagitis colitis ^e | | | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | | SGPT (ALAT)-szint emelkedése SGOT (ASAT)-szint emelkedése | | hepatitis | | |

| Szervrendszer (MedDRA) | Nagyon gyakori | Gyakori | Nem gyakori | Ritka | Nagyon ritka | Nem ismert |
|--|---|---|---|---|--|--|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | bőrkiütés bőrhámlás | hyperpigmentatio viszketés erythema multiforme hajhullás urticaria | | erythema | Stevens–Johnson-szindróma ^b toxicus epidermalis necrolysis ^b pemphigoid hólyagos dermatitis szerzett epidermolysis bullosa erythematosus oedema ^f pseudocellulitis dermatitis ekzema prurigo | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | kreatinin-clearance csökkenése szérum-kreatininszint emelkedése ^e | vese-elégtelenség glomerularis filtrációs ráta csökkenése | | | | nephrogen diabetes insipidus renalis tubularis necrosis |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | fáradtság | láz fájdalom oedema mellkasi fájdalom nyálkahártyagyulladás | | | | |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | | Gamma-glutamil-transzferázszint emelkedése | | | | |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények | | | irradiációs oesophagitis irradiációs pneumonitis | a besurgázott bőr túlérzékenysége (ún. recall phenomenon) | | |

^a neutropeniával és anémiával

^b néhány esetben halálos kimenetelű

^c időnként a végtagok necrosisához vezet

^d légzési elégtelenséggel

^e kizárólag ciszplatinnal való kombináció esetén látható

^f elsősorban az alsó végtagok esetén

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolás jelentett tünetei közé tartoznak a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensoros polyneuropathia és bőrkiütés. A túladagolás várható szövődményei közé tartozik a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia formájában megnyilvánuló csontvelő-szuppresszió. Ezeken kívül lázzal vagy anélkül jelentkező infekció, hasmenés és/vagy mucositis fordulhat elő. Túladagolás gyanúja esetén a betegnél monitorozni kell a vérképet, és szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni. A pemetrexed-túladagolás kezelése esetén meg kell fontolni kalcium-folinát/folsav alkalmazását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Folsav analógok, ATC kód: L01BA04

Az ALIMTA (pemetrexed) több támadáspontú folsav-ellenes daganatellenes szer, amely hatását a sejt replikációja szempontjából alapvető fontosságú folsav-dependens anyagcsere folyamatok megszakításán keresztül fejt ki.

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a pemetrexed több támadáspontú folsav-ellenes szerként gátolja a timidilát szintetáz (TS), a dihidrofolát reduktáz (DHFR) és a glicinamid ribonukleotid formiltranszferáz (GARFT), amelyek a legfontosabb folsav-dependens enzimek a timidin és purin nukleotidok *de novo* bioszintézisében. A pemetrexed a csökkent folsav-hordozó és a membrán folsavkötő fehérjetranszport rendszereivel jut be a sejtbe. A sejtbe jutva a pemetrexed gyorsan és hatékonyan alakul át poliglutamát vegyületté a folilpoliglutamát szintetáz enzim segítségével. A poliglutamát vegyületek a sejtben maradnak, és még hatékonyabban gátolják a TS-t és a GARFT-t. A poliglutamáció idő- és koncentrációfüggő folyamat, amely a daganatos sejtekben, és kisebb mértékben a normál szövetekben is végbemegy. A poliglutamált metabolitok intracellularis felezési ideje hosszabb, ami hosszabb hatástartamot eredményez a malignus sejtekben.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ALIMTA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az engedélyezett indikációkban (lásd 4.2 pont).

Klinikai hatásosság

Mesothelioma

Az EMPHACIS - egy multicentrikus, randomizált, egyszeres vak, III. fázisú vizsgálat - amelyben az ALIMTA és ciszplatín kombinációt hasonlították össze ciszplatínnal a korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegek kezelésében - azt mutatta, hogy az ALIMTA-val és ciszplatínnal kezelt betegek átlagos túlélése klinikailag jelentősen, átlagosan 2,8 hónappal hosszabb volt, mint a csak ciszplatín-kezelésben részesülők.

A vizsgálat során kis dózisú folsav- és B₁₂-vitamin kiegészítő kezelést vezettek be a kezelés toxicitásának csökkentése érdekében. A vizsgálat elsődleges elemzését az összes randomizált és kezelt betegen elvégezték. Alcsoport-elemzést azoknál a betegeknél végeztek, akik folsav- és B₁₂-vitamin-pótlást kaptak a vizsgálati kezelés teljes időtartama alatt (teljes szupplementáció). Ezeknek a hatásossági elemzéseknek az eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

5. táblázat Az ALIMTA plusz ciszplatin vs. ciszplatin hatásossága malignus pleuralis mesotheliomában

| Hatásossági paraméter | Randomizált és kezelt betegek | | Teljes szupplementációban részesült betegek | |
|--|------------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| | ALIMTA/ ciszplatin (n = 226) | ciszplatin (n = 222) | ALIMTA/ ciszplatin (n = 168) | ciszplatin (n = 163) |
| Teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os 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-érték ^a | 0,020 | | 0,051 | |
| A daganat progressziójáig eltelt medián idő (hónap) (95%-os 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-érték ^a | 0,001 | | 0,008 | |
| A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (hónapok) (95%-os 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-érték ^a | 0,001 | | 0,001 | |
| Összesített válaszarány ^b (95%-os 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-féle egzakt p-érték ^a | < 0,001 | | < 0,001 | |

Rövidítés: CI = konfidencia intervallum

^a p-érték a kezelési karok közötti összehasonlításra vonatkozik.

^b Az ALIMTA/ciszplatin karon, randomizált és kezelt betegek (n = 225) és teljes szupplementációban részesültek (n = 167).

A malignus pleuralis mesotheliomához kapcsolódó klinikailag jelentős tünetek (fájdalom és dyspnoe) statisztikailag szignifikáns javulását észlelték az ALIMTA/ciszplatin karon (212 beteg) szemben az önmagában alkalmazott ciszplatin karral (218 beteg). Ezeket a tüneteket a tüdőcarcinoma tüneti skála (Lung Cancer Symptom Scale) alkalmazásával értékelték. Statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltek meg a légzésfunkciós vizsgálatok során is. A kezelési karok elkülönítését az ALIMTA/ciszplatin karon észlelt légzésfunkció-javulás és a kontroll karon észlelt légzésfunkció-romlás tette lehetővé.

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a malignus pleuralis mesothelioma miatt csak ALIMTA-val kezelt betegekre vonatkozóan. Az 500 mg/m² dózisban, monoterápiában adott ALIMTA-t 64, korábban kemoterápiával nem kezelt, malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegnél vizsgálták. A teljes válaszarány 14,1% volt.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC), második vonalbeli kezelés

Az ALIMTA-t docetaxellel összehasonlító, multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálatban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő, előzetes kemoterápiában részesült betegeknél a medián túlélési idő az ALIMTA-val kezelt betegeknél 8,3 hónap (vizsgálatba bevont [ITT] populáció n = 283), míg a docetaxellel kezeltéknél (ITT n = 288) 7,9 hónap volt. Az előzetes kemoterápia nem tartalmazta az ALIMTA-t. Az NSCLC szövettani típusának a teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgálva az elemzés szerint a döntően nem laphámsejtes NSCLC-ben az eredmény az ALIMTA-csoportban volt kedvezőbb a docetaxellel szemben (n = 399, 9,3 versus 8,0 hónap, korrigált relatív házár = 0,78; 95%-os CI = 0,61–1,0, p = 0,047), míg a laphámsejtes szövettani típusokban a docetaxel eredménye volt kedvezőbb (n = 172, 6,2 versus 7,4 hónap, korrigált relatív házár = 1,56; 95%-os CI = 1,08–2,26, p = 0,018). Az ALIMTA biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű eltérés a szövettani alcsoportok között.

Egy különálló randomizált, III. fázisú, kontrollos vizsgálatból származó korlátozott klinikai adatok arra utalnak, hogy a pemetrexed hatásossági adatai (teljes túlélés, progressziómentes túlélés) hasonlóak a korábban docetaxellel előzetesen kezelt (n = 41) és korábbi docetaxel-kezelésben nem részesült (n = 540) betegeknek.

6. táblázat Az ALIMTA hatásossága a docetaxellel szemben NSCLC-ben szenvedő ITT populációban

| | ALIMTA | Docetaxel |
|---|------------------|---------------------|
| Túlélési idő (hónapok) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Medián (hónap) | 8,3 | 7,9 |
| ▪ Az átlagra vonatkozó 95%-os CI | (7,0 – 9,4) | (6,3 – 9,2) |
| ▪ HR | | 0,99 |
| ▪ A HR-re vonatkozó 95%-os CI | | (0,82 – 1,20) |
| ▪ Nem rosszabb hatásosság (non-inferiority) p-érték (HR) | | 0,226 |
| Progressziómentes túlélés (hónapok) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Medián | 2,9 | 2,9 |
| ▪ HR (95%-os CI) | | 0,97 (0,82 – 1,16) |
| A kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTTF – hónapok) | (n = 283) | (n = 288) |
| ▪ Medián | 2,3 | 2,1 |
| ▪ HR (95%-os CI) | | 0,84 (0,71 - 0,997) |
| Válasz (n: a válasz szempontjából minősítettek száma) | (n = 264) | (n = 274) |
| ▪ Válaszarány (%) (95%-os CI) | 9,1 (5,9 – 13,2) | 8,8 (5,7 – 12,8) |
| ▪ Stabil betegség (%) | 45,8 | 46,4 |

Rövidítés: CI = konfidencia intervallum; HR = relatív hazárd; ITT = vizsgálatba bevont; n = a teljes populáció mérete.

NSCLC, első vonalbeli kezelés

Egy multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálat – amelyben az ALIMTA-ciszplatin- és a gemcitabin-ciszplatin-kezelést hasonlították össze korábban kemoterápiával nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló (IIIB vagy IV stádiumú) nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknek – azt mutatta, hogy az ALIMTA-ciszplatin (vizsgálatba bevont populáció [ITT] n = 862) elérte elsődleges végpontját, és a teljes túlélést tekintve hasonló klinikai hatásosságú volt, mint a gemcitabin-ciszplatin kombináció (ITT n = 863) (korrigált relatív hazárd 0,94; 95%-os CI: 0,84–1,05). A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG-státusza 0 vagy 1 volt.

Az elsődleges hatásossági analízis alapjául a vizsgálatba bevont populáció szolgált. A fő hatásossági végpontok szenzitivitási elemzéseit szintén a protokoll szempontjából minősített (protocol qualified, PQ) populáció értékelésével végezték. A protokoll szempontjából minősített populáció értékelésével végzett hatásossági analízisek konzisztensek a vizsgálatba bevont populáció analíziseivel, és azt támasztják alá, hogy az ALIMTA-ciszplatin hatásossága nem rosszabb (non-inferior), mint a gemcitabin-ciszplatin-kezelésé.

A progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) és a teljes válaszarány hasonló volt a kezelési karok között: PFS medián 4,8 hónap az ALIMTA-ciszplatin vs. 5,1 hónap a gemcitabin-ciszplatin esetében (korrigált relatív hazárd 1,04; 95%-os CI: 0,94–1,15), a teljes válaszarány 30,6% (95%-os CI: 27,3–33,9) az ALIMTA-ciszplatin vs. 28,2% (95%-os CI: 25,0–31,4) a gemcitabin-ciszplatin esetében. A progressziómentes túlélés adatait egy független értékelés részben megerősítette (az értékelésbe 400/1725 beteget választottak be véletlenszerűen).

A nem kissejtes tüdőcarcinoma szövettani típusának a teljes túlélésre gyakorolt hatásának elemzése statisztikailag szignifikáns eltéréseket mutatott ki a túlélésben a kezelési karok szerint, lásd az alábbi táblázatban.

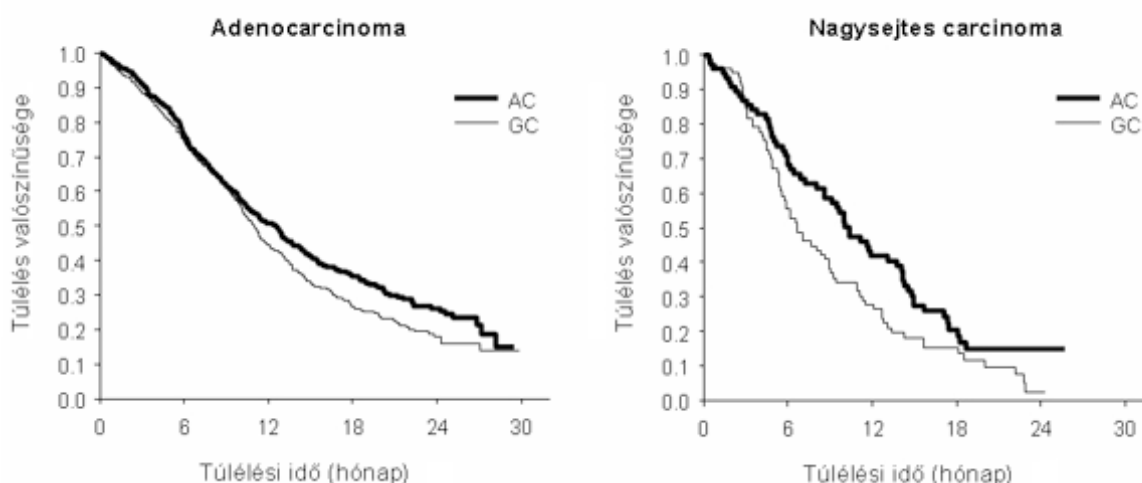
7. táblázat Az ALIMTA-ciszplatin hatásossága a gemcitabin-ciszplatin kombinációval szemben a nem kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelésében – ITT populáció és szövettani alcsoportok.

| ITT populáció és szövettani alcsoportok | A teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os CI) | | | | Korrigált relatív hazard (HR) (95%-os CI) | Kedvezőbb hatásossági p-érték |
|---|--|---------|-------------------------|---------|--|-------------------------------|
| | ALIMTA + ciszplatin | | gemcitabin + ciszplatin | | | |
| ITT populáció (n = 1725) | 10,3 (9,8 – 11,2) | n = 862 | 10,3 (9,6 – 10,9) | n = 863 | 0,94a (0,84 – 1,05) | 0,259 |
| Adenocarcinoma (n = 847) | 12,6 (10,7 – 13,6) | n = 436 | 10,9 (10,2 – 11,9) | n = 411 | 0,84 (0,71 – 0,99) | 0,033 |
| Nagy sejt (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 |
| Egyéb (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 |
| Laphámsejt (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 |

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; ITT = vizsgálatba bevont; n = a populáció elemszáma.

- a Statistikailag szignifikáns a „nem rosszabb” típusú (non-inferiority) vizsgálatban, a relatív hazard teljes konfidencia intervalluma jóval az 1,17645 „nem rosszabb” (non-inferiority) határ alatt (p<0,001)

A szövettan szerinti teljes túlélés Kaplan-Meier görbéi



Az ALIMTA-ciszplatin biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikailag jelentős különbség a szövettani alcsoportok között.

Az ALIMTA és ciszplatin kezelésben részesült betegek kevesebb transzfúzióra (16,4% vs. 28,9%, p<0,001), vörösvértest transzfúzióra (16,1% vs. 27,3%, p<0,001) és thrombocyta transzfúzióra (1,8% vs. 4,5%, p = 0,002) szorultak. A betegeknek kevesebb eritropoetin/darbopoetin (10,4% vs. 18,1%, p<0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% vs. 6,1%, p = 0,004) és vaskészítmény (4,3% vs. 7,0%, p = 0,021) alkalmazására volt szüksége.

NSCLC, fenntartó kezelés

JMEN-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (JMEN) hasonlította össze az ALIMTA és a legjobb szupportív kezelés (best supportiv care, BSC) (n = 441) alkalmazásával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát a placebo és BSC (n = 222)

alkalmazásával, olyan lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknek, akiknél nem lépett fel progresszió az első vonalbeli, ciszplatin vagy karboplatin plusz gemcitabin, paklitaxel vagy docetaxel 4 ciklusát követően.

ALIMTA-t tartalmazó első vonalbeli kettős kombinációval („doublet”) kezelt beteget nem vontak be a vizsgálatba. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg ECOG performance-státusza 0 vagy 1 volt. A betegek a betegség progressziójának fellépéséig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelés medián ciklusszáma 5 volt az ALIMTA esetében és 3,5 ciklus volt placebo-terápia esetében. Összesen 213 beteg (48,3%) fejezett be ≥ 6 ciklus ALIMTA-kezelést, és összesen 103 beteg (23,4%) fejezett be ≥ 10 ciklus ALIMTA-kezelést.

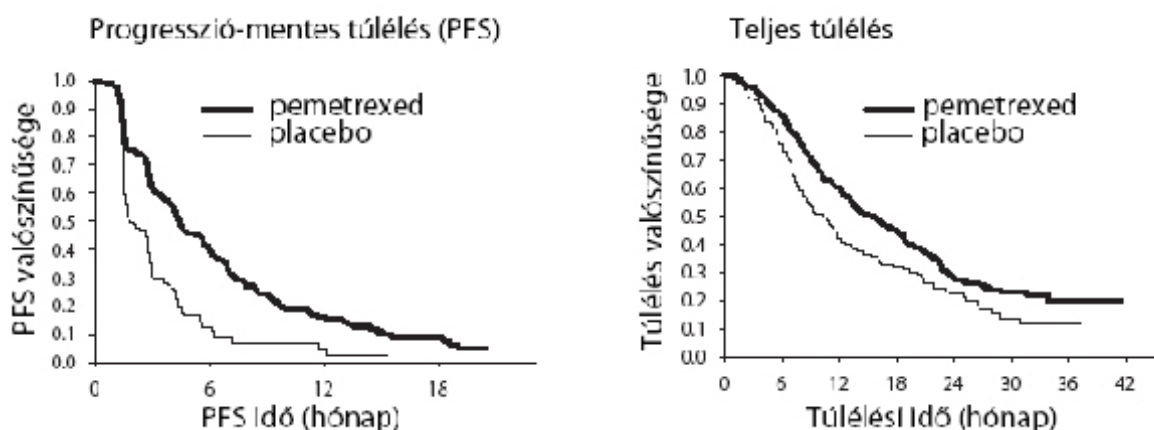
A vizsgálat elérte elsődleges végpontját, és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélésben (progression free survival, PFS) az ALIMTA-kezelési karon a placebokarhoz képest (n = 581, populáció független értékelése; medián 4,0 hónap, illetve 2,0 hónap) (relatív házárd = 0,60, 95%-os CI: 0,49–0,73, p < 0,00001). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgáló PFS-sel kapcsolatos értékelésének megállapításait. A teljes populációra nézve (n = 663) a medián teljes túlélés 13,4 hónap volt az ALIMTA-karon és 10,6 hónap a placebokaron, relatív házárd = 0,79 (95%-os CI: 0,65–0,95; p = 0,01192).

Más ALIMTA-vizsgálatokkal megegyezően, a JMEN-vizsgálatban is a hatásosság NSCLC szövettani típusa szerinti különbségét észlelték. Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) (n = 430, populáció független értékelése) a medián PFS 4,4 hónap volt az ALIMTA-karon és 1,8 hónap a placebokaron, relatív házárd = 0,47, 95%-os CI: 0,37–0,60, p = 0,00001. Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) (n = 481) a medián teljes túlélés 15,5 hónap volt az ALIMTA-karon és 10,3 hónap a placebokaron (relatív házárd = 0,71, 95%-os CI: 0,56–0,88, p = 0,002). Az indukciós kezelési fázist is figyelembe véve, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével a nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek medián teljes túlélése 18,6 hónap volt az ALIMTA-karon és 13,6 hónap volt a placebokaron (relatív házárd = 0,71, 95%-os CI: 0,56–0,88, p = 0,002).

Laphámsejtes carcinómában szenvedő betegeknek a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) eredményei nem utalnak az ALIMTA előnyére a placeboval szemben.

Az ALIMTA biztonságossági profilját tekintve nem volt klinikai jelentőségű eltérés a szövettani alcsoportok között.

JMEN: Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinómában szenvedők kivételével) progressziómentes túlélés (Progression-Free Survival) (PFS) és teljes túlélés (Overall Survival) Kaplan–Meier-féle görbéinek összehasonlítása az ALIMTA és a placebo esetén



PARAMOUNT-vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (PARAMOUNT) hasonlította össze az ALIMTA és a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care, BSC) (n = 359) alkalmazásával végzett folyamatos fenntartó kezelés hatását és biztonságosságát a placebo és BSC (n = 180) kezelésével az olyan, lokálisan előrehaladott (IIIB stádiumú) vagy metasztázáló (IV stádiumú) nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinoma kivételével), akiknél nem lépett fel progresszió az ALIMTA és ciszplatin kombinációjával végzett első vonalbeli kettős („doublet”) kezelés 4 ciklusát követően. Az ALIMTA-ciszplatin indukciós terápiával kezelt 939 betegből 539 beteget randomizáltak pemetrexed- vagy placebo fenntartó kezelésre. A randomizált betegek 44,9%-ánál észleltek teljes/parciális választ, és 51,9%-ánál észlelték a stabil betegségnek az ALIMTA-ciszplatin indukciós kezelésre adott reakcióját. A fenntartó kezelésre randomizált betegek ECOG performance-státuszának elvárt értéke 0 vagy 1 volt. Az ALIMTA-ciszplatin indukciós kezelés elkezdésétől a fenntartó terápia elindításáig eltelt medián idő 2,96 hónap volt mind a pemetrexed-, mind a placebokaron. A randomizált betegek a betegség progressziójáig kaptak fenntartó kezelést. A hatásosságot és biztonságosságot az első vonalbeli (indukciós) kezelés befejezése után a randomizáció időpontjától kezdték mérni. A fenntartó kezelésként kapott ciklusok számának medián értéke 4 volt mind az ALIMTA, mind a placebo esetén. Összesen 169 beteg (47,1%) fejezett be ≥ 6 ciklus ALIMTA fenntartó kezelést, ami összesen legalább 10 ALIMTA kezelési ciklust jelent.

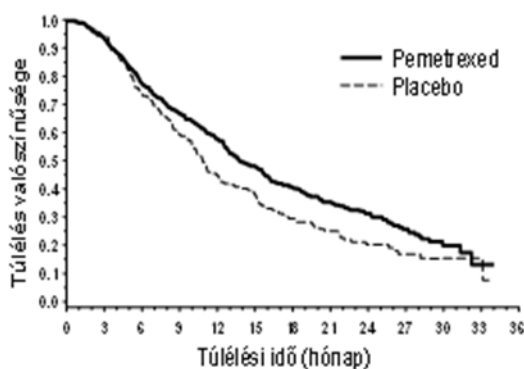
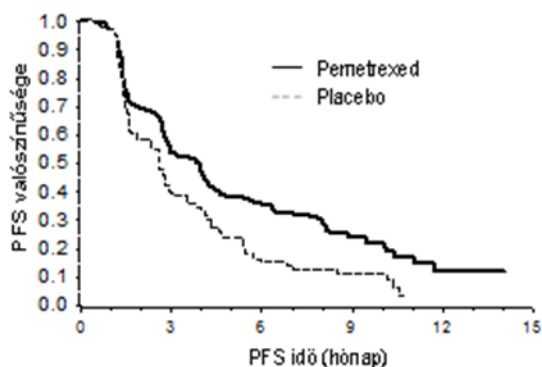
A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, és az ALIMTA kezelési karon a placebokarhoz képest statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) tekintetében (n = 472, bevont populáció független értékelése; a PFS medián értéke 3,9 hónap, illetve 2,6 hónap) (relatív hazard = 0,64, 95%-os CI = 0,51–0,81, p = 0,0002). A betegek felvételeinek független értékelése megerősítette a vizsgálat PFS-re vonatkozó megállapításait. A randomizált betegeknél (az ALIMTA-ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől mérve) a vizsgálat által megállapított PFS medián értéke 6,9 hónap volt az ALIMTA-karon és 5,6 hónap a placebokaron (relatív hazard = 0,59 95%-os CI = 0,47–0,74).

Az ALIMTA-ciszplatin indukciós kezelést (4 ciklus) követően az ALIMTA-kezelés statisztikailag előnyösebb volt a placebónál a teljes túlélés tekintetében (medián érték 13,9 hónap versus 11,0 hónap, relatív hazard = 0,78, 95%-os CI = 0,64–0,96, p = 0,0195). A végső túlélési analízis idején az ALIMTA-karon a betegek 28,7%-a volt életben vagy kimaradt a követésből, míg a placebokaron 21,7% volt ez az arány. Az ALIMTA relatív terápiás hatása konzisztens volt minden alcsoportban (beleértve a betegség stádiumát, az indukciós választ, az ECOG PS-t, a dohányzást, nemet, szövettant és életkort), és hasonló volt ahhoz, amit a nem korrigált teljes túlélés- és a PFS-analízisek során észleltek. Az ALIMTA-val kezelt betegek 1 éves és 2 éves túlélési aránya 58%, illetve 32%, míg a placebóval kezeltéké 45%, illetve 21% volt. Az ALIMTA-ciszplatin első vonalbeli indukciós kezelés elkezdésétől a betegek teljes túlélésének medián értéke 16,9 hónap volt az ALIMTA-karon és 14,0 hónap volt a placebokaron (relatív hazard = 0,78, 95%-os CI = 0,64–0,96). Azon betegek aránya, akik a vizsgálatot követően kezelésben részesültek, 64,3% volt az ALIMTA-karon és 71,7% volt a placebokaron.

PARAMOUNT: A progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (Overall Survival, OS) Kaplan-Meier görbéje az ALIMTA folyamatos fenntartó terápia, illetve placebokezelés esetén nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknek (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinoma kivételével) (a randomizációtól mérve)

Progressziómentes túlélés

Teljes túlélés



Az ALIMTA fenntartó kezelés biztonságossági profilja mind a JMEN-, mind a PARAMOUNT-vizsgálatban hasonló volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pemetrexed farmakokinetikai tulajdonságait monoterápiában történő alkalmazását követően 426, különböző szolid tumorban szenvedő betegnél értékelték, akik 10 perc alatt 0,2-től 838 mg/m²-ig terjedő dózisokat kaptak infúzióban. A pemetrexed egyensúlyi megoszlási térfogata 9 l/m². Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a pemetrexed körülbelül 81%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A kötődést a különböző mértékű vesekárosodás nem befolyásolta lényegesen. A pemetrexed korlátozott metabolizmuson megy keresztül a májban. A pemetrexed elsősorban a vizelettel választódik ki, az alkalmazott adag 70-90%-a az adást követő 24 órán belül a vizeletben változatlan formában jelenik meg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a pemetrexedet az OAT3 (organic anion transporter 3) aktívan szekretálja. Normál vesefunkciójú betegeknek (kreatinin-clearance 90 ml/perc) a pemetrexed teljes szisztémás clearance-e 91,8 ml/perc, és a plazma eliminációs felezési ideje 3,5 óra. A clearance betegek közötti variabilitása mérsékelt, 19,3%-os. A pemetrexed teljes szisztémás expozíciója (AUC) és maximális plazmakoncentrációja a dózissal arányosan nő. A pemetrexed farmakokinetikája változatlan a többszörös kezelési ciklusok során is.

A pemetrexed farmakokinetikai paramétereit a ciszplatin egyidejű adása nem befolyásolja. Az orálisan adott folsav és az intramuscularis B₁₂-vitamin-pótlás nem befolyásolja a pemetrexed farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pemetrexed vemhes egerekben csökkent magzati életképességet, csökkent magzati súlyt, bizonyos csontos struktúrák tökéletlen csontosodását és szápadhasadékot okozott.

A pemetrexed hím egereknél reproduktív toxicitást okozott, amit a fertilitási arány csökkenése és testis atrófia jellemezett. Egy beagle kutyákon 9 hónapon keresztül intravénás bolus injekciókkal végzett vizsgálatban here-elváltozásokat (tubuli seminiferi epithelium degenerációt/nekrózist) figyeltek meg. Ez arra utal, hogy a pemetrexed károsíthatja a férfi fertilitást. A női fertilitást nem vizsgálták.

A pemetrexed nem volt mutagén sem a kínai hörcsög ovarium sejteken végzett *in vitro* kromoszóma aberrációs tesztben, sem az Ames tesztben. A pemetrexed clastogen az *in vivo* micronucleus tesztben egereknél.

A pemetrexed karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
sósav
nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

A pemetrexed fizikailag inkompatibilis a kalcium-tartalmú oldószerekkel, például a Ringer laktát és Ringer oldattal. Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Elkészített és infúzió beadására kész oldatok

Az utasítás szerint elkészítve az ALIMTA elkészített és infúzió beadására kész oldatai nem tartalmaznak antimikrobiális tartósítószert. A pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás mellett – 24 órán át bizonyítottan megtartották. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolás nem lehet több 24 óránál 2°C–8°C-on.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

ALIMTA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

100 mg pemetrexed gumidugóval ellátott, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben.

Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

ALIMTA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

500 mg pemetrexed gumidugóval ellátott, I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben.

Csomagolásonként 1 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésére vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és további hígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges ALIMTA injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. ALIMTA 100 mg
A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

ALIMTA 500 mg

Az 500 mg-os injekciós üveget 20 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

Óvatosan meg kell forgatni minden injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. A létrejövő oldat átlátszó, a színe a színtelentől a sárgáig vagy zöldes-sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a készítmény minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**

4. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval tovább kell hígítani 100 ml-re, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
5. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal kompatibilis.
6. A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szemmel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.
7. A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során

Mint minden potenciálisan toxikus daganatellenes szer esetében, a pemetrexed infúziós oldat kezelése és elkészítése során is óvatosan kell eljárni. Javasolt kesztyű használata. Ha a pemetrexed oldat a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal és alaposan le kell mosni. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. A pemetrexed nem hólyagképző hatású. Az érből kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben észlelték a pemetrexed extravasatióját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasatiót az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/04/290/001

EU/1/04/290/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. szeptember 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. szeptember 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ALIMTA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-dinátrium formájában).

Feloldást követően (lásd a betegtájékoztatót) 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, sósav, nátrium-hidroxid (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

A feloldott készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/290/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ALIMTA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A feloldott készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ALIMTA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként (pemetrexed-dinátrium formájában).

Feloldást követően (lásd a betegtájékoztatót) 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, sósav, nátrium-hidroxid (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

A feloldott készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/290/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ALIMTA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pemetrexed
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A feloldott készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

500 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

ALIMTA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz ALIMTA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz pemetrexed

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ALIMTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ALIMTA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az ALIMTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ALIMTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ALIMTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ALIMTA a daganatok kezelésében használt gyógyszer.

Az ALIMTA a malignus pleurális mezotelióma (rosszindulatú daganat, ami a mellhártyát érinti) kezelésére szolgál, amelyet a ciszplatinnal, egy másik daganatellenes szerrel kombinációban adnak olyan betegeknek, akik nem részesültek előzetes daganatellenes kezelésben.

Az ALIMTA-t ciszplatinnal kombinációban az előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedő betegek kezdeti kezelésére is alkalmazzák.

ALIMTA-t írhatnak fel Önnek, ha előrehaladott stádiumú tüdőrákja van, amennyiben reagált a kezelésre, illetve állapota nagymértékben változatlan maradt a kezdeti kemoterápiát követően.

Az ALIMTA alkalmazható olyan előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedő betegek kezelésére is, akiknek a betegsége tovább romlott az egyéb kezdeti kemoterápiát követően.

2. Tudnivalók az ALIMTA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az ALIMTA-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a pemetrexedre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön szoptat, az ALIMTA-kezelés alatt abba kell hagynia a szoptatást.
- ha a közelmúltban kapott vagy hamarosan kap sárgaláz elleni oltóanyagot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az ALIMTA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel.

Ha Önnek veseproblémája volt vagy van, beszélje meg kezelőorvosával vagy a kórházi gyógyszerésszel, mivel előfordulhat, hogy Ön nem kaphat ALIMTA-t. Minden infúzió előtt vért fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a vese- és májműködés értékeit, és hogy megfelelő-e a vérképe ahhoz, hogy ALIMTA-t kapjon. Kezelőorvosa módosíthatja az adagolást vagy elhalaszthatja a kezelést az Ön általános állapotától függően, vagy ha a vérképe nem megfelelő. Ha Ön ciszplatint is kap, kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön megfelelően hidratált-e (megfelelő mennyiségű folyadék van-e a szervezetében) és hogy megfelelő kezelést kap-e a hányás megelőzésére a ciszplatint alkalmazás előtt és után.

Közölje kezelőorvosával, ha sugárkezelést kapott vagy azt fog kapni, mert az ALIMTA alkalmazásakor előfordulhat korai vagy késői besugárzási reakció.

Közölje kezelőorvosával, ha a közelmúltban oltóanyagot adtak be Önnek, mert ez rossz hatással lehet az ALIMTA-ra.

Közölje kezelőorvosával, ha szívbetegsége van, vagy volt korábban.

Ha Önnek folyadékgyülem van a tüdeje körül, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy ezt a folyadékot eltávolítja az ALIMTA alkalmazása előtt.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazása nem ajánlott, mivel a gyógyszerrel nincs tapasztalat 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az ALIMTA

Kérjük, közölje kezelőorvosával, ha bármilyen gyógyszert szed fájdalom vagy gyulladás (duzzanat) csökkentésére (pl. mint amilyenek az úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, beleértve a recept nélkül kapható készítményeket is (mint az ibuprofén). Sokféle, különböző hatástartamú nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer létezik. Az ALIMTA infúzió tervezett időpontja és/vagy az Ön vesefunkciós értékei alapján kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy melyik gyógyszert és mikor veheti be. Ha bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, **közölje kezelőorvosával**. Az ALIMTA alkalmazását terhesség alatt kerülni kell. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mik a lehetséges veszélyei annak, ha a terhesség alatt ALIMTA-t kap. Nőknek az ALIMTA-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, közölje kezelőorvosával.

A szoptatást az ALIMTA-kezelés alatt meg kell szakítani.

Termékenység

Férfiaknál nem javasolt a gyermeknemzés az ALIMTA-kezelés alatt, és az azt követő 6 hónap során, ezért hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az ALIMTA-kezelés alatt és 6 hónapig azt követően. Ha Ön a kezelés alatt vagy a kezelést követő 6 hónapban gyermeknemzést tervez, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. A kezelés elkezdése előtt érdeklődjön utána a spermátörölés lehetőségének.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ALIMTA-kezelés miatt fáradtnak érezheti magát. Legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

Az ALIMTA nátriumot tartalmaz

ALIMTA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

ALIMTA 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer 54 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2,7%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni az ALIMTA-t?

Az ALIMTA adagja 500 mg testfelszín négyzetméterenként. Az Ön testfelszínét testmagassága és testtömege alapján számolják ki. Kezelőorvosa ennek alapján határozza meg a megfelelő adagot az Ön számára. A vérképtől és az Ön általános állapotától függően ezt az adagot lehet módosítani, vagy a kezelést el lehet halasztani. A kórházi gyógyszerész, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a kezelőorvos fogja összekeverni az ALIMTA port a beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Ön az ALIMTA-t mindig infúzióban fogja kapni az egyik vénájába. Az infúzió beadása körülbelül 10 percig fog tartani.

Ha az ALIMTA-t ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák:

Kezelőorvosa vagy a kórházi gyógyszerész fogja kiszámítani az Önnek szükséges adagot a testmagassága és testtömege alapján. A ciszplatint szintén infúzióban fogja kapni az egyik vénájába, körülbelül 30 perccel az ALIMTA infúzió befejezését követően. A ciszplatin infúzió beadása körülbelül 2 óráig fog tartani.

Az infúziót általában 3 hetente egyszer fogja kapni.

Kiegészítő gyógyszerek:

Kortikoszteroidok: kezelőorvosa szteroid tablettákat fog felírni Önnek (naponta kétszer 4 milligramm dexametazonnak megfelelő mennyiségben), melyet az ALIMTA-kezelés előtti napon, a kezelés napján, valamint az azt követő napon kell bevennie. Ez a gyógyszer csökkenti azoknak a bőrreakcióknak a gyakoriságát és súlyosságát, ami a daganatellenes kezelése alatt fordulhat elő.

Vitaminpótlás: kezelőorvosa szájon át szedhető folsavat (vitamint) vagy folsav-tartalmú multivitamint (350-1000 mikrogramm) fog felírni Önnek, melyet naponta egyszer kell szednie az ALIMTA-kezelés ideje alatt. Legalább 5 adagot kell bevennie az első ALIMTA-kezelést megelőző 7 nap alatt. A folsav szedését az utolsó ALIMTA adagot követő 21 napig kell folytatnia. B₁₂-vitamin injekciót is fog kapni (1000 mikrogramm) az ALIMTA adása előtti héten, és ezt követően körülbelül 9 hetenként (ez 3 ALIMTA kezelési ciklusnak felel meg). A B₁₂-vitamint és a folsavat azért fogja kapni, hogy a daganatellenes kezelés lehetséges toxikus hatásait csökkentsék.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal fel kell keresnie kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:

- Láz vagy fertőzés (gyakori, illetve nem gyakori): 38 °C-os vagy magasabb láza van, verejtékezik vagy a fertőzés egyéb jelei észlelhetők (mivel lehet, hogy a normálnál kevesebb fehérvérsejtje van, ami nagyon gyakori). A fertőzés (szepszis) súlyos lehet és halálhoz vezethet.
- Mellkasi fájdalmat (gyakori) vagy gyors szívverést érez (nem gyakori).
- Fájdalmat, pirosságot, duzzanatot vagy fekélyt érez a szájában (nagyon gyakori).
- Allergiás reakció: bőrkiütése (nagyon gyakori) / égő vagy csípő érzése (gyakori) vagy láza van (gyakori). Ritkán a bőrreakciók súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek. Keresse fel kezelőorvosát, ha súlyos kiütést, viszketést vagy hólyagosodást észlel (Stevens–Johnson-szindróma vagy úgynevezett toxikus epidermális nekrolízis).
- Fáradtságot, gyengeséget érez, könnyen elfogy a levegője vagy sápadt (mivel lehet, hogy a normálnál kevesebb a hemoglobinja, ami nagyon gyakori).
- A fogínyból, orrból vagy szájüregből származó, illetve nem szűnő vérzést, pirosas vagy rózsaszínes vizeletet, szokatlan véraláfutást észlel (mivel lehet, hogy a normálnál kevesebb a vérlemezkék száma, ami gyakori).
- Hirtelen nehézlégzés alakul ki, erős mellkasi fájdalmat érez vagy véres köpettel járó köhögés esetén (nem gyakori) (a tüdő ereiben kialakult vérrög utalhat).

Az ALIMTA alkalmazásakor észlelt mellékhatások közé tartozhat:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

fertőzés

torokgyulladás (faringitisz)

alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa)

alacsony fehérvérsejtszám

alacsony hemoglobinszint

szájüregi fájdalom, pirosság, duzzanat vagy fekély

étvágytalanság

hányás

hasmenés

hányinger

bőrkiütés

bőrhámlás

a vese csökkent működését mutató kóros vérvizsgálati eredmények

fáradtság

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

szepszis

alacsony neutrofil granulocitaszám (a fehérvérsejtek egy típusa) lázzal

alacsony vérlemezkészám

allergiás reakció

kiszáradás

az ízérzés megváltozása

a motoros idegek károsodása, ami elsősorban a karokon és a lábakon jelentkező izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezethet

az érző idegek károsodása, ami érzésvesztést, égő fájdalmat és bizonytalan járást okozhat

szédülés

a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) gyulladása

szemszárazság

könnyezés

a kötőhártya (a szemhéjak belső felszínét és a szemfehérjét borító hártya) és a szaruhártya (a

szívárványhártya [írisz] és a pupilla előtti átlátszó réteg) szárazsága.
a szemhéjak duzzanata
szárazsággal, könnyezéssel, irritációval és/vagy fájdalommal járó szembetegség
szívelégtelenség (olyan állapot, amely befolyásolja a szívizom pumpáló erejét)
szabálytalan szívritmus
emésztési zavar
székrekedés
hasi fájdalom
a májban képződött vegyületek szintjének megemelkedése
fokozott bőrpigmentáció
bőrviszketés
testszerte jelentkező, céltáblára emlékeztető bőrkiütés
hajhullás
csalánkiütés
a veseműködés leállása
a veseműködés csökkenése
láz
fájdalom
folyadékszaporulat a test szöveteiben, mely duzzanatot okoz
mellkasi fájdalom
az emésztőrendszert bélelő nyálkahártyák gyulladása és fekélyei

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának csökkenése
agyi érkatasztrófa (sztrók)
agyi érelzáródás, az agyi érkatasztrófa (sztrók) egy típusa
koponyaűri vérzés
angina (mellkasi fájdalom, amelyet a szív csökkent véráramlása okoz)
szívroham
koszorúér-szűkület vagy -elzáródás
gyors szívverés
vérellátási zavar a végtagokban
a tüdőartériában jelentkező érelzáródás
a tüdő-nyálkahártya gyulladása és hegesedése légzési problémákkal
végbélvérzés
gyomor-bélrendszeri vérzés
bélrepedés
a nyelőcső-nyálkahártya gyulladása
a vastagbél-nyálkahártya gyulladása, amelyet bél- vagy végbélvérzés kísérhet (kizárólag ciszplatinnal való együttes alkalmazás esetén)
sugárterápia által okozott nyelőcső nyálkahártya-gyulladás, -ödéma, -vörösség és -kimaródás
sugárterápia által okozott tüdőgyulladás

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

a vörösvértestek szétesése
anafilaxiás sokk (súlyos allergiás reakció)
májgyulladás
bőrpír
bőrkiütés, mely a korábban sugárkezelésnek kitett bőrön fordul elő

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

bőr- és a légútrészfertőzések
Stevens–Johnson-szindróma (a súlyos bőr- és nyálkahártya-reakciók egy típusa, amely életveszélyes lehet)
toxikus epidermális nekrolízis (a súlyos bőrreakciók egy típusa, amely életveszélyes lehet)
autoimmun betegség, amely bőrkiütéshez és hólyagosodáshoz vezet a lábakon, karokon és a hason
bőrgyulladás, amelyet folyadékkal feltöltött hólyagok jelenléte jellemez

a bőr sérülékenysége, hólyagosodása, felmaródása, valamint a bőr hegesedése
bőrpír, fájdalom és duzzanat elsősorban az alsó végtagokon
a bőr és a bőr alatti zsírszövet gyulladása (pszeudocellulitis)
bőrgyulladás (dermatitisz)
bőrgyulladás, bőrvizketés, bőrvörösség, repedések és érdesség kialakulása
erősen viszkető foltok

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
cukorbetegség egy formája elsősorban a vese károsodása miatt
a vesetubulusokat képező hámsejtek elhalásával járó vesebetegség

Bármely tünet és/vagy állapot jelentkezhet Önnél. Amint lehet, közölje kezelőorvosával, ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli.

Ha aggódik bármilyen mellékhatás miatt, beszélje meg kezelőorvosával.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ALIMTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Elkészített és infúzió beadására kész oldatok: A készítményt azonnal fel kell használni. Az utasítás szerint elkészítve a pemetrexed elkészített és infúzió beadására kész oldatai kémiai és fizikai stabilitásukat – hűtőszekrényben történő tárolás (2°C – 8°C) mellett – 24 órán át bizonyítottan megtartották.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, a fel nem használt oldatot a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ALIMTA?

A készítmény hatóanyaga a pemetrexed.

ALIMTA 100 mg: 100 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium formájában) injekciós üvegenként.

ALIMTA 500 mg: 500 milligramm pemetrexedet tartalmaz (pemetrexed-dinátrium formájában) injekciós üvegenként.

A feloldást követően az oldat 25 mg/ml pemetrexedet tartalmaz. Az alkalmazás előtt egészségügyi szakembernek tovább kell hígítania.

Egyéb összetevők: mannit, sósav és nátrium-hidroxid.

Milyen az ALIMTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az ALIMTA egy injekciós üvegben lévő por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Fehér, illetve világossárga vagy zöldessárga színű liofilizált por.

Kiszerezés: 1 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Hollandia

Gyártó

Lilly France S.A.S.

rue du Colonel Lilly

F-67640, Fegersheim

Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 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 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

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

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Lietuva

Eli Lilly Lietuva

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

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

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 (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 6 7364000

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A felhasználásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások.

1. A pemetrexed intravénás infúzió céljára történő feloldását és továbbhígítását aseptikus körülmények között kell végezni.
2. Ki kell számolni a dózist és az ehhez szükséges ALIMTA injekciós üvegek számát. Minden injekciós üveg több pemetrexedet tartalmaz, hogy a címkén szereplő mennyiség kimérése könnyebb legyen.
3. ALIMTA 100 mg:
A 100 mg-os injekciós üveget 4,2 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.
ALIMTA 500 mg:
Az 500 mg-os injekciós üveget 20 ml 9 mg/ml (0,9%), tartósítószer-mentes nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, ez 25 mg/ml-es pemetrexed oldatot eredményez.

Óvatosan meg kell forgatni minden injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. A létrejövő oldat átlátszó, a színe pedig a színtelentől a sárgáig vagy zöldes-sárgáig terjedhet anélkül, hogy ez károsan befolyásolná a készítmény minőségét. Az elkészített oldat pH-ja 6,6 és 7,8 között van. **További hígítás szükséges.**

4. A megfelelő mennyiségű feloldott pemetrexed oldatot tartósítószer-mentes 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval tovább kell hígítani 100 ml-re, és intravénás infúzióban 10 perc alatt kell beadni.
5. A fentiek szerint elkészített pemetrexed infúziós oldat polivinil-kloriddal és poliolefinnel bevont infúziós szerelékekkel és infúziós zsákokkal kompatibilis. A pemetrexed inkompatibilis a kalcium-tartalmú oldószerekkel, beleértve a Ringer laktát és Ringer oldatot.
6. A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt szemmel ellenőrizni kell, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. Részecskék jelenléte esetén a készítmény nem adható be.
7. A pemetrexed oldatok egyszeri alkalmazásra szolgálnak. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során: Mint minden potenciálisan toxikus daganatellenes szer esetében, a pemetrexed infúziós oldat kezelése és elkészítése során is óvatosan kell eljárni. Javasolt kesztyű használata. Ha a pemetrexed oldat a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal és alaposan le kell mosni. Ha a pemetrexed oldat a nyálkahártyákra kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel. A pemetrexed nem hólyagképző hatású. Az érből kikerült pemetrexednek nincs specifikus antidotuma. Néhány esetben észlelték a pemetrexed extravasatióját, amit a vizsgáló nem ítélt súlyosnak. Az extravasatiót az egyéb nem hólyagképző hatású szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.