ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALIMTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALIMTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico).

Eccipienti con effetti noti
Ogni flaconcino contiene circa 11 mg di sodio.

ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene 500 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico).

Eccipienti con effetti noti
Ogni flaconcino contiene circa 54 mg di sodio.

Dopo ricostituzione (vedere paragrafo 6.6), ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore variabile da bianco a giallo chiaro o giallo-verde.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

ALIMTA *in associazione con cisplatino*
La dose raccomandata di ALIMTA è di 500 mg/m^{2}di superficie corporea da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose di cisplatino raccomandata è di 75 mg/m^{2}di superficie corporea da somministrare per infusione in 2 ore, circa 30 minuti dopo aver completato l'infusione di pemetrexed il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. I pazienti devono ricevere un adeguato trattamento antiemetico e un'appropriata idratazione prima e/o dopo aver ricevuto cisplatino (vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del cisplatino per le specifiche raccomandazioni sulla somministrazione).

ALIMTA *in monoterapia*
Nei pazienti trattati per il carcinoma polmonare non a piccole cellule dopo una precedente chemioterapia, la dose raccomandata di ALIMTA è di 500 mg/m^2 di superficie corporea, da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni.

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

Per ridurre la tossicità, i pazienti trattati con pemetrexed devono inoltre ricevere un'integrazione vitaminica (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono assumere giornalmente per via orale acido folico o un prodotto multivitaminico contenente acido folico (350-1000 microgrammi). Almeno cinque dosi di acido folico devono essere assunte nei sette giorni che precedono la prima dose di pemetrexed e l'integrazione deve continuare durante l'intero periodo di terapia e per 21 giorni dopo l'ultima dose di pemetrexed. I pazienti devono inoltre ricevere un'iniezione intramuscolare di vitamina B_{12} (1000 microgrammi) nella settimana precedente la prima dose di pemetrexed e successivamente una volta ogni tre cicli. Le successive iniezioni di vitamina B_{12} possono essere somministrate lo stesso giorno di pemetrexed.

Monitoraggio
I pazienti che ricevono pemetrexed devono essere sottoposti prima di ogni somministrazione ad un controllo con un esame ematologico completo, comprendente la conta leucocitaria con formula (WCC) e la conta piastrinica. Prima della somministrazione di ogni chemioterapia devono essere effettuati gli esami chimici ematologici per valutare la funzionalità renale ed epatica. Prima di iniziare un ciclo di chemioterapia, è necessario che i pazienti abbiano i seguenti valori: la conta totale dei neutrofili (ANC) deve essere ≥ 1.500 cellule/mm^3 e le piastrine devono essere ≥ 100.000 cellule/mm^3. La clearance della creatinina deve essere ≥ 45 ml/min.
La bilirubina totale deve essere ≤ 1,5 volte il limite superiore del valore normale. La fosfatasi alcalina (AP), l'aspartato aminotransferasi (AST o SGOT) e l'alanina aminotransferasi (ALT o SGPT) devono essere ≤ 3 volte il limite superiore del valore normale. Fosfatasi alcalina, AST e ALT ≤ 5 volte il limite superiore del valore normale sono accettabili se il fegato è sede di metastasi.

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

TABELLA 1 – Tabella di variazione della Dose per ALIMTA (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Tossicità ematologica	
ANC al nadir < 500 /mm^3 e piastrine al nadir ≥ 50.000 /mm^3	75 % della dose precedente (sia ALIMTA che cisplatino).
Piastrine al nadir < 50.000 /mm^3 indipendentemente dall'ANC al nadir	75 % della dose precedente (sia ALIMTA che cisplatino).
Piastrine al nadir < 50.000 /mm^3 associato a sanguinamento[a], indipendentemente dall'ANC al nadir	50 % della dose precedente (sia ALIMTA che cisplatino).

[a] Sanguinamento ≥ di Grado 2 in accordo con i National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) (v2.0; NCI 1998)

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

TABELLA 2 – Tabella di variazione della dose per ALIMTA (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Tossicità non-ematologica [a, b]		
	Dose di ALIMTA (mg/m^2)	**Dose di cisplatino (mg/m^2)**
Qualsiasi tossicità di grado 3 o 4 eccetto mucosite.	75 % della dose precedente	75 % della dose precedente
Qualsiasi diarrea che ha richiesto ospedalizzazione (indipendentemente dal grado) o diarrea di grado 3 o 4.	75 % della dose precedente	75 % della dose precedente
Mucosite di grado 3 o 4.	50 % della dose precedente	100 % della dose precedente

[a] National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)
[b] Neurotossicità esclusa

In caso di neurotossicità, l'aggiustamento della dose raccomandata per ALIMTA e cisplatino è descritta nella Tabella 3. I pazienti devono interrompere la terapia se viene osservata neurotossicità di grado 3 o 4.

TABELLA 3 – Variazione della dose per ALIMTA (come singolo farmaco o in associazione) e cisplatino – Neurotossicità		
Grado CTC[a]	**Dose di ALIMTA (mg/m^2)**	**Dose di Cisplatino (mg/m^2)**
0–1	100 % della dose precedente	100 % della dose precedente
2	100 % della dose precedente	50 % della dose precedente

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

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

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

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

Pazienti con compromissione renale (Formula standard di Cockcroft e Gault oppure Metodo per il calcolo della filtrazione glomerulare misurata con Tc99m-DPTA)
Pemetrexed viene principalmente eliminato immodificato per escrezione renale. Negli studi clinici, pazienti con clearance della creatinina ≥ 45 ml/min non hanno richiesto aggiustamenti del dosaggio oltre a quelli raccomandati per tutti i pazienti. Non esistono dati sufficienti sull'uso di pemetrexed in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 45 ml/min; pertanto l'uso di pemetrexed non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

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

Modo di somministrazione

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

ALIMTA deve essere somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione di ALIMTA prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min) devono evitare di assumere farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come ibuprofene e acido acetilsalicilico (> 1,3 g/die) nei 2 giorni precedenti, il giorno stesso e nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

È stata osservata grave disidratazione a seguito della tossicità gastrointestinale di pemetrexed somministrato in associazione con cisplatino. Pertanto, i pazienti devono ricevere un adeguato trattamento antiemetico e un'appropriata idratazione prima e/o dopo aver ricevuto il trattamento.

Gravi eventi cardiovascolari, compreso infarto del miocardio, ed eventi cerebrovascolari sono stati riportati non frequentemente nel corso degli studi clinici con pemetrexed, di solito se somministrato in associazione con un altro agente citotossico. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati osservati questi eventi presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.8).

L'immunodepressione è comune nei pazienti con neoplasia. Di conseguenza, l'uso contemporaneo di vaccini vivi attenuati non è consigliato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Il pemetrexed può avere effetti dannosi a livello genetico. I maschi sessualmente maturi sono consigliati di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. Si raccomandano misure contraccettive o l'astinenza. A seguito della possibilità che il trattamento con pemetrexed causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di conservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento.

Le donne in età fertile devono fare uso di un metodo anticoncezionale efficace durante il trattamento con pemetrexed (vedere paragrafo 4.6).

Casi di polmonite attinica sono stati riscontrati in pazienti sottoposti a trattamento radiante prima, durante o dopo l'infusione di pemetrexed. Deve essere posta particolare attenzione a questi pazienti, così come all'uso di altri agenti radiosensibilizzanti.

Casi di "fenomeno di recall da radiazioni" sono stati riportati in pazienti che sono stati trattati con radioterapia nelle settimane o negli anni precedenti.
Eccipienti

ALIMTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Il medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, vale a dire è praticamente "privo di sodio".

ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Il medicinale contiene circa 54 mg di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il pemetrexed è principalmente eliminato immodificato a livello renale per secrezione tubulare e in misura minore per filtrazione glomerulare. La somministrazione contemporanea di farmaci nefrotossici (per es. aminoglicosidi, diuretici dell'ansa, composti con platino, ciclosporina) potrebbero potenzialmente determinare una clearance ritardata del pemetrexed. Questa associazione deve essere usata con cautela. Se necessario, la clearance della creatinina deve essere monitorata attentamente.

La somministrazione contemporanea di sostanze che sono secrete anche a livello tubulare (per es. probenecid, penicillina) potrebbero potenzialmente determinare una clearance ritardata del pemetrexed. E' consigliata cautela nell'impiego di questi farmaci in associazione con pemetrexed. Se necessario, la clearance della creatinina deve essere monitorata attentamente.

In pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min), dosi elevate di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, come ibuprofene a dosi > 1600 mg/die) ed acido acetilsalicilico ad alte dosi (≥ 1,3 g/die) possono ridurre l'eliminazione del pemetrexed e di conseguenza aumentare il verificarsi degli eventi avversi del pemetrexed. Pertanto, si consiglia cautela nel somministrare dosi più elevate di FANS o acido acetilsalicilico ad alte dosi contemporaneamente a pemetrexed a pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min).

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min) la somministrazione contemporanea di pemetrexed con FANS (per es. ibuprofene) o acido acetilsalicilico a dosi più alte deve essere evitata nei 2 giorni precedenti, il giorno stesso e nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.4).

In assenza di dati relativi alla potenziale interazione con i FANS ad emivita più lunga, come piroxicam o rofecoxib, la somministrazione contemporanea con pemetrexed in pazienti con compromissione renale da moderata a grave deve essere interrotta almeno nei 5 giorni precedenti, il giorno stesso e almeno nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.4). Se è necessaria la somministrazione contemporanea di FANS, i pazienti devono essere strettamente monitorati per la tossicità, soprattutto mielosoppressione e tossicità gastrointestinale.

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

<u>Interazioni comuni a tutti i citotossici</u>
A causa dell'aumentato rischio di trombosi nei pazienti con tumore, è frequente l'uso di una terapia anticoagulante. Se viene deciso di trattare il paziente con anticoagulanti orali, l'elevata variabilità

intra-individuale della coagulazione nel corso delle malattie e la possibilità di interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia antitumorale richiede una maggior frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne
Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento con pemetrexed. Il pemetrexed può avere degli effetti dannosi a livello genetico. I maschi sessualmente maturi sono consigliati di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. Si raccomandano misure contraccettive o l'astinenza.

Gravidanza
Non esistono dati sull'uso del pemetrexed in donne in gravidanza, ma il pemetrexed come altri anti-metaboliti si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza. Studi su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il pemetrexed non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità, dopo un'attenta valutazione dei bisogni della madre e del rischio per il feto (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati che sono stati riportati in più del 5 % dei 168 pazienti con mesotelioma che sono stati randomizzati per ricevere cisplatino e pemetrexed e in 163 pazienti con mesotelioma randomizzati per ricevere cisplatino come singolo farmaco. In entrambi i bracci di trattamento, questi pazienti non pretrattati hanno ricevuto un'integrazione di acido folico e vitamina B_{12} per tutta la durata del trattamento.

Definizione della frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	**Frequenza**	**Evento***	**Pemetrexed/cisplatino (N = 168)**		**Cisplatino (N = 163)**	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	**Grado di tossicità 3 - 4 (%)**	**Tutti i gradi di tossicità (%)**	**Grado di tossicità 3 - 4 (%)**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Riduzione dei neutrofili/ granulociti	56,0	23,2	13,5	3,1
		Riduzione dei leucociti	53,0	14,9	16,6	0,6
		Riduzione dell'emoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Riduzione delle piastrine	23,2	5,4	8,6	0,0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disidratazione	6,5	4,2	0,6	0,6
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Neuropatia sensitiva	10,1	0,0	9,8	0,6
	Comune	Alterazione del gusto	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vomito	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatite/ Faringite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Nausea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anoressia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Stipsi	11,9	0,6	7,4	0,6
	Comune	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***

Patologie renali e urinarie	Molto comune	Aumento della creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Riduzione della clearance della creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	47,6	10,1	42,3	9,2

*Con riferimento alla versione 2 del National Cancer Institute CTC per ogni grado di tossicità eccetto che per il termine "riduzione della clearance della creatinina"
** derivato dal termine "renale/genitourinario - altro".
***In accordo con i National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), l'alterazione del gusto e l'alopecia devono essere riportate esclusivamente come Grado 1 o 2.
Per la funzione di questa tabella è stato usato un cut-off del 5 % per l'inclusione di tutti gli eventi per i quali colui che ha riportato i dati ha considerato che ci fosse una possibile relazione con il pemetrexed e il cisplatino.

Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale ≥ 1 % e ≤ 5 % dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprendono: insufficienza renale, infezione, piressia, neutropenia febbrile, aumento dei valori di AST, ALT e GGT, orticaria e dolore toracico.
Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale < 1 % dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprendono aritmia e neuropatia motoria.

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati che sono stati riportati in più del 5 % dei 265 pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed come singolo farmaco con un'integrazione di acido folico e vitamina B_{12} e nei 276 pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere docetaxel come singolo farmaco. Tutti i pazienti hanno avuto una diagnosi di carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico e hanno ricevuto una precedente chemioterapia.

Classificazione sistemica organica	**Frequenza**	**Evento***	**Pemetrexed N = 265**		**Docetaxel N = 276**	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	**Grado di tossicità 3 – 4 (%)**	**Tutti i gradi di tossicità (%)**	**Grado di tossicità 3 – 4 (%)**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Diminuzione dei neutrofili/ granulociti	10,9	5,3	45,3	40,2
		Diminuzione dei leucociti	12,1	4,2	34,1	27,2
		Diminuzione dell'emoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
	Comune	Diminuzione delle piastrine	8,3	1,9	1,1	0,4
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vomito	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatite/ Faringite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nausea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoressia	21,9	1,9	23,9	2,5

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Evento*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3 – 4 (%)	Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3 – 4 (%)
	Comune	Stipsi	5,7	0,0	4,0	0,0
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento della SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento della SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea/ desquamazione	14,0	0,0	6,2	0,0
	Comune	Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	34,0	5,3	35,9	5,4
	Comune	Febbre	8,3	0,0	7,6	0,0

*Con riferimento alla versione 2 del National Cancer Institute CTC per ogni grado di tossicità.
**In accordo con i National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), l'alopecia deve essere riportata esclusivamente come Grado 1 o 2.

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

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

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

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati considerati possibilmente correlati al farmaco in studio che sono stati riportati in più del 5 % degli 839 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, randomizzati a ricevere cisplatino e pemetrexed e 830 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, randomizzati a ricevere cisplatino e gemcitabina. Tutti i pazienti hanno ricevuto le suddette terapie come primo trattamento per il carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ed i pazienti di entrambi i bracci di trattamento hanno ricevuto un'integrazione di acido folico e vitamina B_{12} per tutta la durata dello studio.

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Evento**	Pemetrexed/ cisplatino (N = 839)		Gemcitabina/ cisplatino (N = 830)	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3 – 4 (%)	Tutti i gradi di tossicità (%)	Grado di tossicità 3 – 4 (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Diminuzione dell'emoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Diminuzione dei neutrofili/ granulociti	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Diminuzione dei leucociti	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Diminuzione delle piastrine	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia sensitiva	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alterazione del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vomito	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anoressia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Stipsi	21,0	0,8	19,5	0,4
		Stomatite/Faringite	13,5	0,8	12,4	0,1
		Diarrea senza colostomia	12,4	1,3	12,8	1,6
	Comune	Dispepsia/Pirosi	5,2	0,1	5,9	0,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Comune	Eruzione cutanea/ desquamazione	6,6	0,1	8,0	0,5
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Aumento della creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	42,7	6,7	44,9	4,9

*P-values < 0.05 confrontando i due bracci pemetrexed/cisplatino e gemcitabina/cisplatino, utilizzando il Fisher Exact Test.
**Con riferimento ai National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) per ogni grado di tossicità.
***In accordo con i National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), l'alterazione del gusto e l'alopecia devono essere riportate esclusivamente come Grado 1 o 2.

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

Una tossicità clinicamente rilevante, riportata in una percentuale ≥ 1 % e ≤ 5 % dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprende: aumento di AST, aumento di ALT, infezione, neutropenia febbrile, insufficienza renale, piressia, disidratazione, congiuntivite, e diminuzione della clearance della creatinina.

Una tossicità clinicamente rilevante, riportata in una percentuale < 1 % dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprende: aumento della GGT, dolore toracico, aritmia, e neuropatia motoria.
Relativamente al sesso le tossicità clinicamente rilevanti erano sostanzialmente sovrapponibili in tutta la popolazione di pazienti trattati con pemetrexed più cisplatino.

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati considerati possibilmente correlati al farmaco in studio che sono stati riportati in più del 5% dei 800 pazienti randomizzati a ricevere pemetrexed come singolo farmaco e 402 pazienti randomizzati a ricevere placebo negli studi con pemetrexed sia come singolo farmaco di mantenimento (JMEN: N= 663) che continuazione di pemetrexed in mantenimento (PARAMOUNT: N=539) . Tutti i pazienti avevano avuto una diagnosi di NSCLC Stadio IIIB o IV ed avevano ricevuto una precedente chemioterapia a base di platino. I pazienti di entrambi i bracci di trattamento avevano ricevuto una integrazione completa di acido folico e vitamina B_{12}.

Classificazione sistemica organica	**Frequenza***	**Evento****	**Pemetrexed*** (N = 800)**		**Placebo*** (N = 402)**	
			Tutti i gradi di tossicità (%)	**Grado di tossicità 3 – 4 (%)**	**Tutti i gradi di tossicità (%)**	**Grado di tossicità 3 – 4 (%)**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Diminizione dell'emoglobina	18,0	4,5	5,2	0,5
	Comune	Diminuzione dei Leucociti	5,8	1,9	0,7	0,2
		Diminuzione dei neutrofili	8,4	4,4	0,2	0,0
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia-sensitiva	7,4	0,6	5,0	0,2
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoressia	12,8	1,1	3,2	0,0
	Comune	Vomito	8,4	0,3	1,5	0,0
		Mucosite/stomatite	6,8	0,8	1,7	0,0
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento di ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Aumento di AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea/ desquamazione	8,1	0,1	3,7	0,0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	24,1	5,3	10,9	0,7
	Comune	Dolore	7,6	0,9	4,5	0,0
	Comune	Edema	5,6	0,0	1,5	0,0
Patologie renali	Comune	Patologie renali****	7,6	0,9	1,7	0,0

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

* Definizione della frequenza: Molto comune - ≥ 10%; Comune - > 5% e < 10%. Per la funzione di questa tabella è stato usato un cut-off del 5 % per l'inclusione di tutti gli eventi per i quali colui che ha riportato i dati ha considerato che ci fosse una possibile relazione con il pemetrexed.

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

*** La tabella delle reazioni avverse integrate associa i risultati degli studi di pemetrexed in mantenimento secondo il protocollo JMEN (N=663) e di pemetrexed in mantenimento continuativo secondo il protocollo PARAMOUNT (N=539).
**** Il termine combinato comprende aumento della creatinina sierica/del sangue, diminuzione della filtrazione glomerulare, insufficienza renale e renale/genitourinario - altro.

Tossicità CTC clinicamente rilevante di qualsiasi grado che è stata riportata in una percentuale ≥ 1 % e < 5 % dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed, comprende: neutropenia febbrile, infezioni, diminuzione delle piastrine, diarrea, stipsi, alopecia, prurito/formicolio, febbre (in assenza di neutropenia), malattia della superficie oculare (compresa congiuntivite), aumento della lacrimazione, capogiro e neuropatia motoria.

Tossicità CTC clinicamente rilevante che è stata riportata in una percentuale < 1% dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed, comprende: reazione allergica/ipersensibilità, eritema multiforme, aritmia sopraventricolare ed embolia polmonare.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Iperpigmentazione è stata comunemente riportata.

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

commercializzazione sono stati segnalati diabete insipido nefrogenico e necrosi tubulare renale con frequenza non nota.

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

Casi rari di "fenomeno di recall da radiazioni" sono stati riportati in pazienti che sono stati trattati con radioterapia nelle settimane o negli anni precedenti (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Sono stati segnalati rari casi di shock anafilattico.

Con frequenza non nota è stato segnalato edema eritematoso soprattutto agli arti inferiori.
Con frequenza non nota sono stati riportati disturbi infettivi e non infettivi del derma, dell'ipoderma e/o del tessuto sottocutaneo (ad es. dermo-ipodermite batterica acuta, pseudocellulite, dermatite).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

trattenute nelle cellule e sono inibitori ancora più potenti della TS e della GARFT. La poliglutammazione è un processo tempo e concentrazione dipendente che si verifica nelle cellule tumorali e in misura minore nei tessuti normali.
I metaboliti poliglutammati hanno un'emivita intracellulare maggiore che determina un'azione prolungata del farmaco nelle cellule maligne.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ALIMTA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nelle indicazioni autorizzate (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia clinica

Mesotelioma

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

Durante lo studio, basse dosi di acido folico e vitamina B_{12} sono state aggiunte alla terapia dei pazienti per ridurre la tossicità. L'analisi primaria di questo studio è stata condotta sulla popolazione di tutti i pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata ad un braccio di trattamento che riceveva il farmaco in studio (randomizzati e trattati). Un'analisi di sottogruppo è stata effettuata sui pazienti che avevano ricevuto un'integrazione di acido folico e vitamina B_{12} durante l'intero periodo di terapia dello studio (integrati per tutta la durata del trattamento). I risultati di queste analisi di efficacia sono riassunti nella seguente tabella:

Efficacia di ALIMTA più cisplatino vs. cisplatino nel mesotelioma pleurico maligno

	Pazienti randomizzati e trattati		**Pazienti integrati per tutta la durata del trattamento**	
Parametro di efficacia	**ALIMTA/ cisplatino (N = 226)**	**Cisplatino (N = 222)**	**ALIMTA/ cisplatino (N = 168)**	**Cisplatino (N = 163)**
Sopravvivenza mediana globale (mesi) (95 % CI)	12,1 (10,0 - 14,4)	9,3 (7,8 - 10,7)	13,3 (11,4 - 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Log Rank p-value*	0,020		0,051	
Tempo della progressione tumorale mediano (mesi) (95 % CI)	5,7 (4,9 - 6,5)	3,9 (2,8 - 4,4)	6,1 (5,3 - 7,0)	3,9 (2,8 - 4,5)
Log Rank p-value*	0,001		0,008	
Tempo al fallimento del trattamento (mesi) (95 % CI)	4,5 (3,9 - 4,9)	2,7 (2,1 - 2,9)	4,7 (4,3 - 5,6)	2,7 (2,2 - 3,1)
Log Rank p-value*	0,001		0,001	
Percentuale di risposta globale** (95 % CI)	41,3 % (34,8 - 48,1)	16,7 % (12,0 - 22,2)	45,5 % (37,8 - 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
Fisher's exact p-value*	< 0,001		< 0,001	

Abbreviazione: CI = intervallo di confidenza
* p-value riferito al confronto tra i due bracci.
** Nel braccio ALIMTA/cisplatino, randomizzati e trattati (N = 225) e integrati per tutta la durata del trattamento (N = 167)

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

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

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

NSCLC, trattamento di seconda linea

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

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

Efficacia di ALIMTA vs docetaxel in NSCLC Popolazione ITT

	ALIMTA	**Docetaxel**
Sopravvivenza (mesi)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95 % CI per mediana	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 % CI per HR	(0,82 - 1,20)	
▪ p-value (HR) di non-inferiorità	0,226	
Sopravvivenza libera da progressione (mesi)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Tempo al fallimento del trattamento (TTTF – mesi)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
Risposta (n: valutabili per risposta)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Percentuale di risposta (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ Stabilità di malattia (%)	45,8	46,4

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

NSCLC, trattamento di prima linea

Uno studio di fase 3 in aperto, multicentrico, randomizzato di ALIMTA più cisplatino verso gemcitabina più cisplatino su pazienti non pretrattati con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (stadio IIIb o IV) ha mostrato che ALIMTA più cisplatino (popolazione Intent-To-Treat [ITT] n = 862) ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un'efficacia clinica simile a quella di gemcitabina più cisplatino (ITT n = 863) nella sopravvivenza

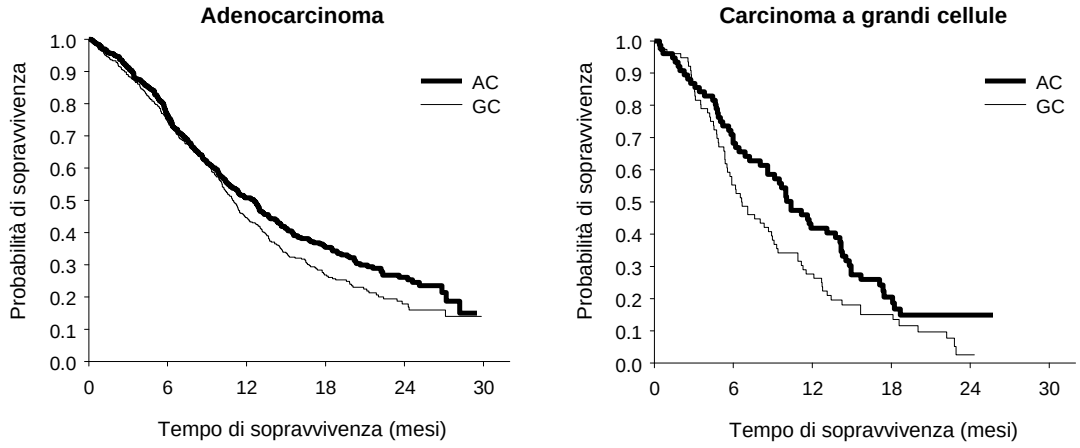
globale (hazard ratio corretto 0.94; 95 % CI 0.84 - 1.05). Tutti i pazienti inclusi in questo studio avevano un performance status 0 o 1 secondo la scala ECOG.
L'analisi primaria di efficacia si basava sulla popolazione ITT. Anche le analisi di sensibilità dei principali obiettivi di efficacia sono state valutate sulla popolazione Protocol Qualified (PQ). Le analisi di efficacia che utilizzano la popolazione PQ sono consistenti con le analisi sulla popolazione ITT e supportano la non inferiorità di AC verso GC.
La sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed il tasso di risposte obiettive sono risultate simili tra i due bracci di trattamento: la PFS mediana era di 4,8 mesi per ALIMTA più cisplatino rispetto ai 5,1 mesi per gemcitabina più cisplatino (hazard ratio corretto 1.04; 95 % CI 0.94 - 1.15), ed il tasso di risposte obiettive era del 30,6 % (95 % CI 27.3 - 33.9) per ALIMTA più cisplatino rispetto a 28,2 % (95 % CI 25.0 - 31.4) per gemcitabina più cisplatino. I dati di PFS sono stati parzialmente confermati da una revisione indipendente (400/1.725 pazienti sono stati selezionati in maniera casuale per la revisione).
Nel carcinoma polmonare non a piccole cellule l'analisi dell'impatto dell'istologia sulla sopravvivenza complessiva ha dimostrato differenze clinicamente significative a seconda del tipo istologico, vedere la tabella qui di seguito.

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

Popolazione ITT e sottogruppi istologici	Sopravvivenza globale media in mesi (95 % CI)				Hazard ratio (HR) corretto (95 % CI)	Superiorità p-value
	ALIMTA + cisplatino		Gemcitabina + cisplatino			
Popolazione ITT (N = 1.725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N = 862	10,3 (9,6 – 10,9)	N = 863	0,94[a] (0,84 – 1,05)	0.259
Adenocarcinoma (N = 847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N = 436	10,9 (10,2 – 11,9)	N = 411	0,84 (0,71 – 0,99)	0.033
Grandi cellule (N = 153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N = 76	6,7 (5,5 – 9,0)	N = 77	0,67 (0,48 – 0,96)	0.027
Altri (N = 252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N = 106	9,2 (8,1 – 10,6)	N = 146	1,08 (0,81 – 1,45)	0.586
Cellule squamose (N = 473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N = 244	10,8 (9,5 – 12,1)	N = 229	1,23 (1,00 – 1,51)	0.050

Abbreviazioni: CI = intervallo di confidenza; ITT = intent-to-treat; N = dimensione della popolazione globale.
[a]Statisticamente significativo per la non-inferiorità, con l'intero intervallo di confidenza per l'HR abbondantemente sotto il margine di non-inferiorità di 1.17645 (p <0.001).

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



Non sono state osservate differenze clinicamente significative relativamente al profilo di sicurezza di ALIMTA più cisplatino all'interno dei sottogruppi istologici.
I pazienti trattati con ALIMTA e cisplatino hanno richiesto un minor numero di trasfusioni (16,4% verso 28,9 %, p < 0.001), trasfusioni di globuli rossi (16,1 % verso 27,3 %, p <0.001) e trasfusioni di piastrine (1,8 % verso 4,5 %, p = 0.002). Si sono rese inoltre necessarie un minor numero di somministrazioni di eritropoietina/darbepoietina (10,4 % verso 18,1 %, p <0.001), G-CSF/GM-CSF (3,1 % verso 6,1 %, p = 0.004), e ferro derivati (4,3 % verso 7,0 %, p = 0.021).

NSCLC, trattamento di mantenimento

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

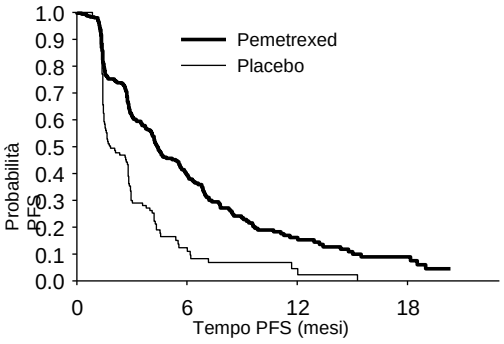
Lo studio ha soddisfatto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento della PFS nel braccio ALIMTA rispetto al braccio placebo (n = 581, popolazione revisionata indipendentemente; mediana di 4,0 mesi e 2,0 mesi, rispettivamente) (hazard ratio = 0,60, 95% CI: 0,49-0,73, p < 0,00001). La revisione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

Nello studio JMEN è stata osservata una differenza nell'efficacia in accordo all'istologia del NSCLC, coerentemente con altri studi con ALIMTA. Per pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose (n = 430, popolazione revisionata indipendentemente) la PFS mediana è stata di 4,4 mesi per il braccio ALIMTA e di 1,8 mesi per il braccio placebo, hazard ratio = 0,47, 95% CI: 0,37-0,60, p = 0,00001. La OS mediana per pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose (n = 481) è stata di 15,5 mesi per il braccio ALIMTA e di 10,3 mesi per il braccio placebo (hazard ratio = 0,70, 95% CI: 0,56-0,88, p = 0,002). Aggiungendo anche la fase d'induzione, la OS mediana per pazienti con NSCLC ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose è stata di 18,6 mesi per il braccio ALIMTA e di 13,6 mesi per il braccio placebo (hazard ratio =0,71, 95% CI: 0,56-0,88, p = 0,002).
I risultati della PFS e della OS in pazienti con istotipi squamosi non suggerivano alcun vantaggio per ALIMTA rispetto a placebo.

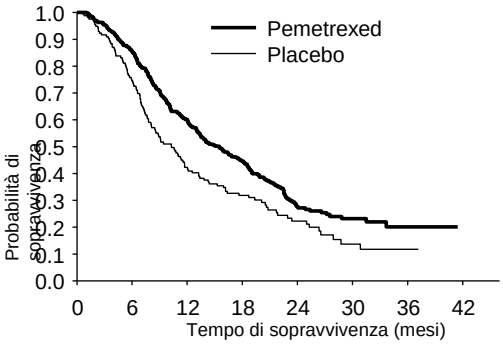
Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti osservate per il profilo di sicurezza di ALIMTA all'interno dei sottogruppi istologici.

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

Sopravvivenza Libera da Progressione



Sopravvivenza Globale



PARAMOUNT

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

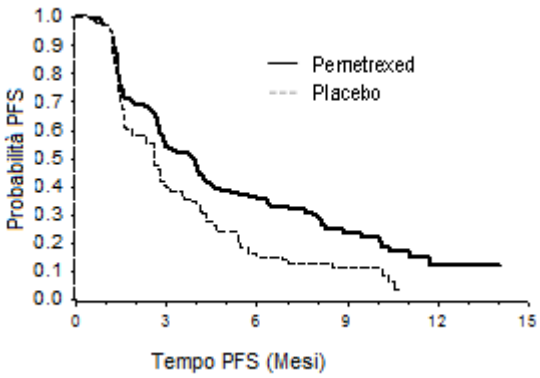
Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario ed ha mostrato un incremento statisticamente significativo della PFS nel braccio ALIMTA rispetto al braccio placebo (n = 472, popolazione sottoposta a revisione indipendente; mediana di 3,9 mesi e 2,6 mesi, rispettivamente) (hazard ratio = 0,64, 95% CI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

Dopo induzione con ALIMTA più cisplatino (4 cicli), il trattamento con ALIMTA ha dimostrato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto al trattamento con placebo (mediana 13,9 mesi versus 11.0 mesi, Hazard ratio=0,78, 95%CI=0,64-0,96, p=0,0195). Al momento dell'analisi finale di sopravvivenza il 28,7% dei pazienti nel braccio ALIMTA era vivo o perso al follow-up rispetto al 21,7% nel braccio con placebo. L'effetto relativo del trattamento con ALIMTA era consistente in tutti i sottogruppi (comprendenti stadio di malattia, risposta al trattamento d'induzione, performance status secondo la scala ECOG, status di fumatore, genere, istologia ed età), e simile a quello osservato nell'analisi complessiva della sopravvivenza globale (OS) e della

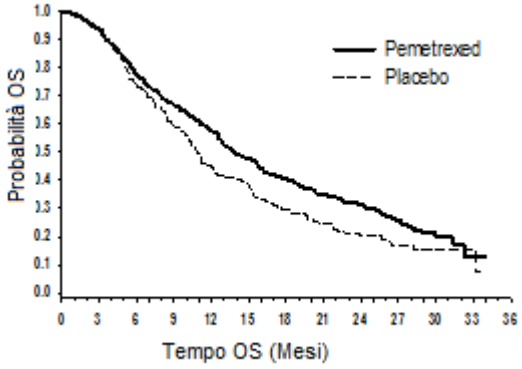
sopravvivenza libera da progressione (PFS). I tassi di sopravvivenza ad 1 e 2 anni per i pazienti trattati con ALIMTA sono risultati rispettivamente 58% e 32% rispetto a 45% e 21% per i pazienti trattati con placebo. Dall'inizio del trattamento di prima linea con ALIMTA più cisplatino (induzione), la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata 16,9 mesi per i pazienti nel braccio ALIMTA e 14 mesi per i pazienti nel braccio placebo (hazard ratio=0,78, 95%CI=0,64-0,96). La percentuale di pazienti che hanno ricevuto un trattamento successivo a quello in studio è stato il 64,3% di quelli nel braccio ALIMTA e il 71,7% di quelli nel braccio placebo.

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

Sopravvivenza libera da progressione



Sopravvivenza Globale



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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Le proprietà farmacocinetiche del pemetrexed non sono influenzate dalla somministrazione contemporanea di cisplatino. L'integrazione di acido folico per via orale e vitamina B_{12} per via intramuscolare non influenza la farmacocinetica del pemetrexed.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo.
Acido cloridrico.
Sodio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Pemetrexed è incompatibile fisicamente con i solventi che contengono calcio, compresi Ringer lattato per preparazioni iniettabili e Ringer per preparazioni iniettabili. In assenza di altri studi di compatibilità questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso
3 anni.

Soluzioni ricostituite e per infusione
Se preparate come indicato, le soluzioni di ALIMTA ricostituite e per infusione non contengono conservanti antimicrobici. La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni di pemetrexed ricostituite e per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperatura refrigerata. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino chiuso
Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ALIMTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Flaconcino di vetro di Tipo I con tappo di gomma contenente 100 mg di pemetrexed.
Confezione da 1 flaconcino.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Flaconcino di vetro di Tipo I con tappo di gomma contenente 500 mg di pemetrexed.
Confezione da 1 flaconcino.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Durante la ricostituzione e l'ulteriore diluizione del pemetrexed per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.

2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di ALIMTA necessari. Ogni flaconcino contiene un eccesso di pemetrexed per facilitare l'erogazione della quantità indicata in etichetta.

3. ALIMTA 100 mg

Ricostituire i flaconcini da 100 mg con 4,2 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed.

ALIMTA 500 mg

Ricostituire i flaconcini da 500 mg con 20 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed.

Scuotere con delicatezza ogni flaconcino finché la polvere non è completamente solubilizzata. La soluzione così ottenuta è chiara ed è variabile da incolore a giallo o giallo-verde senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è tra 6,6 e 7,8. **È necessaria un'ulteriore diluizione**.

4. L'appropriato volume di soluzione ricostituita di pemetrexed deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti e somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti.

5. Le soluzioni d'infusione di pemetrexed preparate come sopra indicato sono compatibili con sacche per infusione e set per la somministrazione rivestiti in polivinilcloruro e poliolefine.

6. Prima della somministrazione, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata la presenza di particelle.

7. Le soluzioni di pemetrexed sono esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2004
Data del rinnovo più recente: 20 Settembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali (EMA): http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALIMTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico).

Dopo ricostituzione (vedere il foglio illustrativo), ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, acido cloridrico, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare il medicinale non utilizzato in maniera appropriata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/290/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ALIMTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

100 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 500 mg di pemetrexed (come pemetrexed disodico).

Dopo ricostituzione (vedere il foglio illustrativo) , ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, acido cloridrico, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare il medicinale non utilizzato in maniera appropriata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/290/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

500 mg

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

ALIMTA 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
pemetrexed

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è ALIMTA e a che cosa serve

ALIMTA è un medicinale usato nel trattamento dei tumori.

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

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

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

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

2. Cosa deve sapere prima di prendere ALIMTA

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

Avvertenze e precauzioni:
Si rivolga al medico o al farmacista ospedaliero prima di prendere ALIMTA.

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

Prima di ogni infusione, le saranno effettuati dei prelievi di sangue per valutare se ha una sufficiente funzionalità epatica e renale e per controllare che abbia abbastanza cellule nel sangue per ricevere ALIMTA. Il medico può decidere di modificare la dose o ritardare il trattamento a seconda delle sue condizioni generali e se l'esame del sangue (globuli bianchi e piastrine) risultasse essere non adeguato (troppo bassi). Inoltre, se sta ricevendo cisplatino, il medico si deve assicurare che lei sia adeguatamente idratato e che riceva un appropriato trattamento prima e dopo aver ricevuto cisplatino per prevenire il vomito.

Se è stato sottoposto o dovrà essere sottoposto a trattamento radiante, lo comunichi al medico, poiché con ALIMTA si può verificare una reazione precoce o ritardata dovuta al trattamento radiante.

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

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

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

Bambini e adolescenti
Non vi è alcun rilevante uso di ALIMTA nella popolazione pediatrica.

Altri medicinali e ALIMTA
Informi il medico se sta assumendo un qualsiasi medicinale per il dolore o per un processo infiammatorio (tumefazione), come i medicinali chiamati "farmaci antinfiammatori non steroidei" (FANS), compresi i medicinali acquistati senza prescrizione medica (come l'ibuprofene). Ci sono molti tipi di FANS con diversa durata di attività. In base alla data prevista per l'infusione di ALIMTA e/o alla sua funzionalità renale, il medico dovrà consigliarla su quali medicine può assumere e quando può assumerle. Se non è sicuro, chieda al medico o al farmacista se qualcuna delle sue medicine è un FANS.

Informi il medico o il farmacista ospedaliero se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

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

Allattamento
Se sta allattando, informi il medico.
L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con ALIMTA.

Fertilità
Si consiglia gli uomini di non concepire un figlio durante il trattamento con ALIMTA fino ai 6 mesi successivi e quindi di usare un contraccettivo efficace durante il trattamento con ALIMTA o fino ai 6 mesi successivi. Se desidera concepire un figlio durante il trattamento o nei 6 mesi successivi, chieda consiglio al medico o al farmacista. Si consiglia di chiedere informazioni sulle modalità di conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
ALIMTA può indurre stanchezza. Faccia attenzione quando guida un veicolo o utilizza macchinari.

ALIMTA contiene sodio
ALIMTA 500 mg contiene circa 54 mg di sodio per flaconcino. Deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta controllata per il sodio.
ALIMTA 100 mg contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, vale a dire è praticamente "privo di sodio".

3. Come prendere ALIMTA

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

Riceverà ALIMTA sempre per infusione in una vena. L'infusione durerà circa 10 minuti.

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

Di solito lei deve ricevere l'infusione una volta ogni 3 settimane.

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

Integratore vitaminico: il medico le prescriverà acido folico (vitamina) o un prodotto multivitaminico contenente acido folico (350-1000 microgrammi) per via orale che deve assumere una volta al giorno mentre è in trattamento con ALIMTA. Deve assumerne almeno 5 dosi durante i sette giorni precedenti la prima dose di ALIMTA. Deve continuare ad assumere l'acido folico per 21 giorni dopo l'ultima dose di ALIMTA. Riceverà inoltre un'iniezione di vitamina B_{12} (1000 microgrammi) nella settimana prima della somministrazione di ALIMTA e poi circa ogni 9 settimane (corrispondenti a 3 cicli di trattamento con ALIMTA). La vitamina B_{12} e l'acido folico le sono somministrati per ridurre i possibili effetti tossici del trattamento antitumorale.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Deve immediatamente contattare il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:
- Febbre o infezione (comune): se ha una temperatura corporea di 38°C o più alta, sudorazione o altri segni di infezione (poiché potrebbe avere meno globuli bianchi del normale che è molto comune). L'infezione (sepsi) può essere grave e potrebbe portare alla morte.
- Se comincia ad avvertire dolore al torace (comune) o ad avere un aumento del battito cardiaco (non comune).
- Se ha dolore, arrossamento, gonfiore o ferite in bocca (molto comune).
- Reazione allergica: se sviluppa eruzione cutanea (molto comune)/sensazione di bruciore o formicolio (comune) oppure febbre (comune). Raramente, le reazioni cutanee possono essere

gravi e potrebbero portare alla morte. Contatti il medico se compare una grave eruzione cutanea, o prurito, o si formano vesciche (sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi tossica epidermica).
- Se avverte stanchezza, si sente svenire, si sente mancare facilmente il respiro o è pallido (poiché potrebbe avere meno emoglobina del normale che è molto comune).
- Se presenta un sanguinamento dalle gengive, dal naso o dalla bocca o qualsiasi sanguinamento che non tende a cessare, urine di colorazione rossastra o leggermente rosa, lividi imprevisti (poiché potrebbe avere meno piastrine del normale che è molto comune).
- Se avverte una improvvisa mancanza di respiro, intenso dolore al torace o ha tosse con sangue nell'espettorato (non comune) (può indicare un coagulo di sangue nei vasi sanguigni polmonari).

Gli effetti indesiderati con ALIMTA possono comprendere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10)
Basso numero di globuli bianchi
Basso livello di emoglobina (anemia)
Basso numero di piastrine
Diarrea
Vomito
Dolore, arrossamento, gonfiore o ferite in bocca
Nausea
Perdita dell'appetito
Affaticamento (stanchezza)
Eruzione cutanea
Perdita di capelli
Costipazione
Perdita della sensibilità
Reni: esami del sangue anormali

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)
Reazione allergica: eruzione cutanea/sensazione di bruciore o formicolio
Infezione comprendente sepsi
Febbre
Disidratazione
Insufficienza renale
Irritazione della cute e prurito
Dolore al torace
Debolezza muscolare
Congiuntivite (infiammazione degli occhi)
Disturbi di stomaco
Dolore all'addome
Alterazione del gusto
Fegato: esami del sangue anormali
Aumentata lacrimazione
Aumentata pigmentazione della pelle

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
Insufficienza renale acuta
Aumento del battito cardiaco
Infiammazione della parete interna dell'esofago si è manifestata con ALIMTA/trattamento radiante.
Colite (infiammazione della parete interna del colon che potrebbe associarsi a sanguinamento intestinale o rettale)
Polmonite interstiziale (piccole cicatrici intorno agli alveoli polmonari)
Edema (liquidi in eccesso nel tessuto corporeo, che causano gonfiore)
Alcuni pazienti hanno avuto un attacco cardiaco, un accidente cerebrovascolare, anche di lieve entità, durante il trattamento con ALIMTA, di solito in associazione con un'altra terapia antitumorale.
Pancitopenia – bassa conta combinata di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.

Una polmonite attinica (piccole cicatrici intorno agli alveoli polmonari, da correlarsi alla radioterapia) potrebbe manifestarsi in pazienti sottoposti a trattamento radiante prima, durante o dopo l'infusione di ALIMTA.
Sono stati riportati dolore alle estremità, bassa temperatura corporea e alterazione del colorito cutaneo.
Coaguli di sangue nei vasi sanguigni polmonari (embolia polmonare).

Rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)
Fenomeni di recall da radiazioni (eruzione cutanea simile ad una grave scottatura solare), che possono presentarsi a carico delle zone della cute precedentemente esposte a radioterapia da giorni ad anni dopo l'irradiazione.
Formazione di bolle (malattie della cute che causano vescicole) - che includono la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica.
Anemia emolitica immuno-mediata (distruzione dei globuli rossi dovuta ad anticorpi).
Epatite (infiammazione del fegato).
Shock anafilattico (grave reazione allergica).

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
Rigonfiamento con dolore e arrossamento agli arti inferiori
Produzione di urina aumentata
Sete e aumentato consumo d'acqua
Ipernatriemia (elevati livelli di sodio nel sangue)
Infiammazione della pelle, soprattutto degli arti inferiori con gonfiore, dolore e rossore

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

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

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ALIMTA

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola.

Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione.

Soluzioni ricostituite e per infusione: il prodotto deve essere usato immediatamente. Se preparate come indicato, la stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni di pemetrexed ricostituite e per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperatura refrigerata.

Questo medicinale è esclusivamente monouso, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita in conformità ai requisiti di legge locali.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ALIMTA
Il principio attivo è pemetrexed.

ALIMTA 100 mg: Ogni flaconcino contiene 100 milligrammi di pemetrexed (come pemetrexed disodico)
ALIMTA 500 mg: Ogni flaconcino contiene 500 milligrammi di pemetrexed (come pemetrexed disodico)

Dopo ricostituzione, la soluzione contiene 25 mg/ml di pemetrexed. Prima della somministrazione è necessaria un'ulteriore diluizione da parte del personale sanitario.
Gli altri componenti sono mannitolo, acido cloridrico e idrossido di sodio.

Descrizione dell'aspetto di ALIMTA e contenuto della confezione
ALIMTA è una polvere per concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino. E' una polvere liofilizzata di colore variabile da bianco a giallo chiaro o giallo-verde.
Ogni confezione di ALIMTA contiene un flaconcino di ALIMTA.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Paesi Bassi

Produttore
Lilly France S.A.S.
rue du Colonel Lilly
F-67640, Fegersheim
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 6000

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

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

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 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

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 6 7364000

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu/

Le informazioni che seguono sono destinate esclusivamente ai medici o operatori sanitari:

Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e per lo smaltimento

1. Durante la ricostituzione e l'ulteriore diluizione del pemetrexed per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.

2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di ALIMTA necessari. Ogni flaconcino contiene un eccesso di pemetrexed per facilitare l'erogazione della quantità indicata in etichetta.

3. ALIMTA 100 mg:
   Ricostituire ogni flaconcino da 100 mg con 4,2 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed.
   ALIMTA 500 mg:
   Ricostituire ogni flaconcino da 500 mg con 20 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, per ottenere una soluzione contenente 25 mg/ml di pemetrexed.
   Scuotere con delicatezza ogni flaconcino finché la polvere non è completamente solubilizzata. La soluzione così ottenuta è chiara ed è variabile da incolore a giallo o giallo-verde senza influenzare negativamente la qualità del prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è tra 6,6 e 7,8. **E' necessaria un'ulteriore diluizione**.

4. L'appropriato volume di soluzione ricostituita di pemetrexed deve essere ulteriormente diluito a 100 ml con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, e somministrato per infusione endovenosa in 10 minuti.

5. Le soluzioni d'infusione di pemetrexed preparate come sopra indicato sono compatibili con sacche per infusione e set per la somministrazione rivestiti in polivinilcloruro e poliolefine. Pemetrexed è incompatibile con i solventi che contengono calcio, compresi Ringer lattato per preparazioni iniettabili e Ringer per preparazioni iniettabili.

6. Prima della somministrazione, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

7. Le soluzioni di pemetrexed sono esclusivamente monouso. Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

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

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per pemetrexed, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Durante una revisione regolatoria periodica dell'uso di pemetrexed, un numero di casi che descrivono disturbi della pigmentazione è stato riportato con frequenza comune. Dai dati provenienti dal farmaco originator sono stati identificati 141 casi di disturbi della pigmentazione quali iperpigmentazione (n=48) e disturbi della pigmentazione non classificati altrove (*Not Elsewhere Classified*, NEC) (n=80) che corrispondono in genere a pigmentazione aumentata o nerastra, è stato anche riportato de-challenge e re-challenge positivo in un numero di casi. Questo è stato ulteriormente supportato da dati derivati da uno studio clinico. Come risultato, c'è una evidenza sufficiente che suggerisce una relazione causale tra uso di pemetrexed e iperpigmentazione. Il paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è stato aggiornato di conseguenza insieme ai cambiamenti consequenziali al Foglio Illustrativo.

Un numero di casi che descrivono cellulite, pseudocellulite, dermatite e dermo-ipodermite sono stati riportati con frequenza non nota. Dai dati provenienti dal farmaco originator sono stati identificati 91 casi di cellulite, 42 di dermatite, 13 casi di dermo-ipodermite e 3 casi di pseudocellulite. Come risulato, c'è un'evidenza sufficiente che suggerisce una relazione causale tra l'uso di pemetrexed e disturbi infettivi e non infettivi del derma, dell'ipoderma e/o del tessuto sottocutaneo incluse la dermo-ipodermite batterica acuta, la cellulite, la pseudocellulite e la dermatite. Il paragrafo 4.8 del RCP è stato aggiornato insieme ai cambiamenti consequenziali al Foglio Illustrativo.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su pemetrexed il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti pemetrexed sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.