ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALIMTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
ALIMTA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ALIMTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda fiolka zawiera około 11 mg sodu.

ALIMTA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda fiolka zawiera około 54 mg sodu.

Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6), każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielonożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczona do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

ALIMTA w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1).

ALIMTA w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt ALIMTA można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną
Zalecana dawka produktu ALIMTA wynosi 500 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m^2 pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).

ALIMTA w monoterapii
W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu ALIMTA wynosi 500 mg/m^2 pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Premedykacja
W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B_{12} (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B_{12} można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Kontrola stanu pacjenta
Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) ≥ 1500 komórek/mm^3, liczba płytek krwi ≥100 000 komórek/mm^3, klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita ≤ 1,5 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 3 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT nie większe niż 5-krotne wartości uznane za prawidłowe.

Modyfikacja dawki
Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie

zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach 1, 2 i 3, które odnoszą się zarówno do stosowania produktu ALIMTA w monoterapii, jak i w skojarzeniu pemetreksedu z cisplatyną.

Tabela 1 - Modyfikacja dawki produktu ALIMTA (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – zmiany w obrazie krwi	
Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów < 500/mm^3 i najmniejsza liczba płytek ≥ 50 000/mm^3	75% poprzedniej dawki (zarówno produktu ALIMTA jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek <50 000/mm^3 bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno produktu ALIMTA jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek <50 000/mm^3 oraz krwawienie[a] bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno produktu ALIMTA jak i cisplatyny)

[a] zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC, v2.0; NCI 1998) National Cancer Institute.

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥ 3. stopnia, inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie produktu ALIMTA aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z tabeli 2.

Tabela 2 - Modyfikacja dawki produktu Alimta (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi [a, b]		
	Dawka produktu ALIMTA (mg/m^2)	**Dawka cisplatyny (mg/m^2)**
Jakiekolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

[a] Ogólne kryteria toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

[b] bez objawów toksyczności neurologicznej

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu ALIMTA i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi z tabeli 3. W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać.

Tabela 3 - Modyfikacja dawki produktu ALIMTA (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – toksyczność neurologiczna		
Nasilenie objawów wg CTC [a]	**Dawka produktu ALIMTA (mg/m^2)**	**Dawka cisplatyny (mg/m^2)**
0 – 1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

[a] CTC –Ogólne Kryteria Toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem ALIMTA należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzież
Stosowanie produktu leczniczego ALIMTA u dzieci i młodzieży, nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (obniżenie GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)
Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby
Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzano jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub > 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

Sposób podawania

Produkt ALIMTA podaje się dożylnie. Produkt ALIMTA należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego ALIMTA oraz instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu ALIMTA przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm^3, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm^3. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas

kolejnych cyklów chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2).

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B_{12} przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksedem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B_{12} w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem) (patrz punkt 4.2).

W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensem kreatyniny poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (> 1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, notowano również występowanie nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych. Większość z tych zaburzeń ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują: ostra martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy nefrogennej moczówki prostej (np. hipernatremia).

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo- mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku gdy pemetreksed był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane

zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzali płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowania nasienia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniouwrażliwiających.

U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

Substancje pomocnicze

ALIMTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

ALIMTA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera 54 mg sodu w fiolce, co stanowi 2,7% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu 2 g dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w wyniku wydzielania w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Równoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych (np. antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, cyklosporyny) może potencjalnie prowadzić do opóźnionego oczyszczania organizmu z pemetreksedu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z lekami z wyżej wymienionych grup. Jeżeli zachodzi taka potrzeba, należy ściśle kontrolować klirens kreatyniny.

Równoczesne stosowanie pemetreksedu z inhibitorami OAT3 (transportera anionów organicznych 3) (np. probenecydem, penicyliną, inhibitorami pompy protonowej (IPP)) prowadzi do opóźnionego usuwania pemetreksedu z organizmu. Należy zachować ostrożność, stosując pemetreksed z takimi lekami.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min), stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, takich jak ibuprofen > 1600 mg na dobę) oraz kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach (≥ 1,3 g na dobę) może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu a w konsekwencji zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Należy zwrócić szczególną uwagę w czasie stosowania dużych dawek NLPZ oraz kwasu acetylosalicylowego równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min).

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), należy unikać równoczesnego podawania pemetreksedu z NLPZ (np. ibuprofenem) lub z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4).

Z powodu braku informacji dotyczących możliwych interakcji z NLPZ o dłuższym okresie półtrwania takich jak piroksykam lub rofekoksyb, u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek należy przerwać stosowanie tych leków w okresie co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dzień podania leku i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie NLPZ, należy uważnie kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności, szczególnie zahamowania czynności szpiku i toksyczności ze strony przewodu pokarmowego.

Metabolizm pemetreksedu w wątrobie zachodzi w ograniczonym stopniu. Z badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów z ludzkiej wątroby wynika, że nie należy oczekiwać klinicznie istotnego hamowania przez pemetreksed procesu oczyszczania metabolicznego leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone zagrożenie zakrzepami u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duże wahania sprawności układu krzepnięcia krwi u tego samego pacjenta w różnych fazach rozwoju choroby i możliwość interakcji doustnych środków przeciwzakrzepowych i chemioterapeutyków przeciwnowotworowych wiążą się z koniecznością częstszego pomiaru wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio), jeżeli podjęto decyzję o podawaniu pacjentowi leków przeciwzakrzepowych.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane: szczepionka przeciwko żółtej gorączce – możliwość wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane: szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce, której jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane) – możliwość wystąpienia układowego odczynu mogącego prowadzić do zgonu pacjenta. Ryzyko wystąpienia odczynu jest większe u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego spowodowanym chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (*poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
Dojrzali płciowo mężczyźni powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i nie powinni decydować się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania pemetreksedu u kobiet w ciąży, jednak należy podejrzewać, że pemetreksed stosowany w okresie ciąży, podobnie jak inne antymetabolity, powoduje poważne uszkodzenia płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ leku na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pemetreksedu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu okazuje się to konieczne (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pemetreksed przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć występowania objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki leczonej pemetreksedem. W okresie leczenia pemetreksedem należy zaprzestać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w konserwacji nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzano badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Donoszono jednak o występowaniu znużenia u osób leczonych pemetreksedem. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, jeżeli wystąpi ten objaw.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i martwica rozpływna naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4. wymieniono niepożądane działania niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego obserwowane podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną, w głównych badaniach rejestracyjnych (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN i PARAMOUNT) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Niepożądane działania leku wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania określono w następujących kategoriach:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego, obserwowanych w głównych badaniach rejestracyjnych: JMEI (ALIMTA w porównaniu z docetakselem), JMDB (ALIMTA i cisplatyna w porównaniu z produktem GEMZAR i cisplatyną, JMCH (ALIMTA łącznie z cisplatyną w porównaniu z cisplatyną), JMEN i PARAMOUNT (pemetreksed łącznie z najlepszym leczeniem objawowym w porównaniu z placebo stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem objawowym) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie[a] Zapalenie gardła	Sepsa[b]			Zapalenie skóry i tkanki podskórnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Gorączka neutropeniczna Zmniejszenie liczby płytek krwi	Pancytopenia	Niedokrwistość hemolityczna o podłożu immunologicznym		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie				
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku Neuropatia nerwów ruchowych Neuropatia nerwów czuciowych Zawroty głowy	Incydent naczyniowo-mózgowy Udar niedokrwienny Krwotok wewnątrzczaszkowy			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oczu Wzmożone łzawienie Suche zapalenie rogówki i spojówki Obrzęk powiek Choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej				

Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca	Dusznica bolesna Zawał mięśnia sercowego Choroba niedokrwienna serca Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			Niedokrwienie obwodowe[c]			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna Śródmiąższowe zapalenie płuc[bd]			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej Jadłowstręt Wymioty Biegunka Nudności	Niestrawność Zaparcie Ból brzucha	Krwotok z odbytnicy Krwotok z przewodu pokarmowego Perforacja jelit Zapalenie błony śluzowej przełyku Zapalenie okrężnicy[e]			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		Zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Łuszczenie skóry	Hiperpigmentacja Świąd Rumień wielopostaciowy Łysienie Pokrzywka		Rumień	Zespół Stevensa-Johnsona[b] Toksyczna martwica rozpływna naskórka[b] Pemfigoid Pęcherzowe zapalenie skóry Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka Obrzęk rumieniowy[f] Rzekome zapalenie	

					tkanki podskórnej Zapalenie skóry Wyprysk Świerzbiączka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi[e]	Niewydolność nerek Zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej				Nefrogenna moczówka prosta Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Gorączka Ból Obrzęk Ból w klatce piersiowej Zapalenie błon śluzowych				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Popromienne zapalenie przełyku Popromienne zapalenie płuc	Nawroty objawów popromiennych		

[a] z towarzyszącą neutropenią i bez neutropenii
[b] śmiertelne w niektórych przypadkach
[c] czasami prowadzące do martwicy kończyny
[d] z niewydolnością oddechową
[e] obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną
[f] głównie kończyn dolnych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, o jakich donoszono, obejmują: neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to: mielosupresja, objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie leku należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi, i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folanu wapnia lub kwasu foliowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04

ALIMTA (pemetreksed) to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonista kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek.

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek przeprowadzania badań produktu ALIMTA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonych wskazaniach (patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej
Badanie EMPHACIS (wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z pojedynczą ślepą próbą, porównujące stosowanie produktu ALIMTA + cisplatyny i cisplatyny u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej) wykazało, że mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych produktem ALIMTA i cisplatyną była o 2,8 miesiąca większa (różnica istotna statystycznie) w porównaniu z osobami leczonymi tylko cisplatyną.

W okresie trwania badania stosowano suplementację małymi dawkami kwasu foliowego i witaminy B_{12} w celu ograniczenia objawów toksyczności. W głównej analizie wykorzystano dane o wszystkich pacjentach przydzielonych losowo do jednej z podgrup, którzy otrzymali badany lek (pacjenci randomizowani i leczeni). Do analizy podgrup wybrano dane o pacjentach, którzy otrzymywali kwas foliowy i witaminę B_{12} przez cały okres leczenia ocenianego w badaniu (pacjenci z pełną suplementacją). Wyniki tych analiz skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 5. Skuteczność schematu ALIMTA + cisplatyna w porównaniu z monoterapią cisplatyną w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

	Pacjenci randomizowani i leczeni		Pacjenci z pełną suplementacją	
Parametr skuteczności	**ALIMTA/ cisplatyna (N=226)**	**Cisplatyna (N=222)**	**ALIMTA/ cisplatyna (N=168)**	**Cisplatyna (N=163)**
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (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)
wartość p[a] w teście Log Rank	0,020		0,051	
Mediana czasu do progresji choroby (miesiące) (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)
warotść p[a] w teście Log Rank	0,001		0,008	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące) (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)
wartość p[a] w teście Log Rank	0,001		0,001	
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie[b] (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)
wartość p[a] w teście Fisher Exact	< 0,001		< 0,001	

Skróty: CI – przedział ufności

[a] wartość p odnosi się do porównań pomiędzy podgrupami

[b] w podgrupie ALIMTA+cisplatyna: pacjenci randomizowani i leczeni (N = 225), pacjenci z pełną suplementacją (N = 167)

Stosując Skalę Objawów Raka Płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) wykazano istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych objawów subiektywnych (ból i duszność) złośliwego międzybłoniaka opłucnej w grupie leczonej schematem ALIMTA + cisplatyna (212 pacjentów) w porównaniu z leczonymi cisplatyną w monoterapii (218 pacjentów). Stwierdzono także istotne statystycznie różnice parametrów czynności płuc. Obserwowane różnice między grupami były wynikiem poprawy stanu czynnościowego płuc w grupie leczonej schematem ALIMTA+ cisplatyna, jak również pogorszenia czynności płuc w grupie kontrolnej z upływem czasu.

Istnieje niewiele danych na temat pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej leczonych wyłącznie produktem ALIMTA. Badano stosowanie tego leku w dawce 500 mg/m^2 pc. w monoterapii u 64 niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 14,1%.

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie II rzutu

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie produktu ALIMTA i docetakselu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub dającym przerzuty niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano mediany czasu przeżycia wynoszące 8,3 miesiąca w grupie leczonej produktem ALIMTA (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 283) i 7,9 miesiąca w grupie leczonej docetakselem (populacja ITT, n = 288). W schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano produktu ALIMTA. Analiza zależności między wynikami leczenia określonymi jako czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) a typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała przewagę produktu ALIMTA nad docetakselem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 399, 9,3 *vs.* 8,0 miesięcy, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 0,78; 95% CI = 0,61-1,00, p = 0,047) i przewagę docetakselu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej (n = 172, 6,2 *vs.* 7,4 miesięcy, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) = 1,56;

95% CI = 1,08-2,26, p = 0,018). W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa produktu ALIMTA.

Ograniczone dane kliniczne pochodzące z pojedynczego randomizowanego kontrolowanego badania III fazy wskazują, że skuteczność pemetreksedu (mierzona jako czas całkowitego przeżycia – OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej - PFS) u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (n=41) jest zbliżona do skuteczności obserwowanej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem (n=540).

Tabela 6. Skuteczność produktu ALIMTA i docetakselu w niedrobnokomórkowym raku płuca – populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)

	ALIMTA	**Docetaksel**
Przeżycie (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8,3	7,9
▪ 95% CI dla mediany	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95% CI dla HR	(0,82 - 1,20)	
▪ wartość p dla równoważności efektu (HR)	0,226	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,9	2,9
▪ HR (95% CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2,3	2,1
▪ HR (95% CI)	0,84 (0,71 - ,997)	
Odpowiedź na leczenie (n: zakwalifikowani do analizy odpowiedzi na leczenie)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Wskaźnik odpowiedzi (%) (95% CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
▪ Stabilizacja choroby (%)	45,8	46,4

Skróty: CI = przedział ufności, HR – wskaźnik ryzyka, n = całkowita liczebność populacji

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie I rzutu
W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIb lub IV) niepoddawanych wcześniej chemioterapii porównywano skuteczność produktu ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną oraz gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. W przypadku stosowania produktu ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *Intent-To-Treat*, ITT, n = 862) osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i uzyskano podobną skuteczność kliniczną jak w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (ITT n = 863), w zakresie OS (skorygowany współczynnik ryzyka 0,94; 95% CI = 0,84-1,05). Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniano na 0 lub 1 w skali ECOG.

Pierwotną analizę skuteczności oparto na wynikach uzyskanych w populacji ITT. Analizy wrażliwości dla głównych punktów końcowych związanych ze skutecznością oceniano też w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem (ang. *Protocol Qualified* - PQ). Analizy skuteczności oparte na wynikach uzyskanych w populacji PQ są zgodne z wynikami analizami dla populacji ITT i potwierdzają nie mniejszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) skojarzonej terapii produktem ALIMTA z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *Progression free survival* – PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) były podobne w obydwu ramionach badania. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania produktu ALIMTA z cisplatyną i 5,1 miesiąca w przypadku skojarzonego stosowania gemcytabiny z cisplatyną (skorygowany współczynnik ryzyka 1,04; 95% CI = 0,94-1,15). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 30,6% (95% CI = 27,3- 33,9) w przypadku skojarzonego stosowania produktu ALIMTA z cisplatyną i 28,2% (95% CI = 25,0-31,4) w przypadku skojarzonego stosowania

gemcytabiny z cisplatyną. Wyniki PFS zostały po części potwierdzone niezależną oceną (do kontroli w sposób losowy wybrano 400/1725 pacjentów).

Analiza wpływu typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca na OS wykazała istotne klinicznie różnice czasu przeżycia w zależności od typu histologicznego, patrz tabela poniżej.

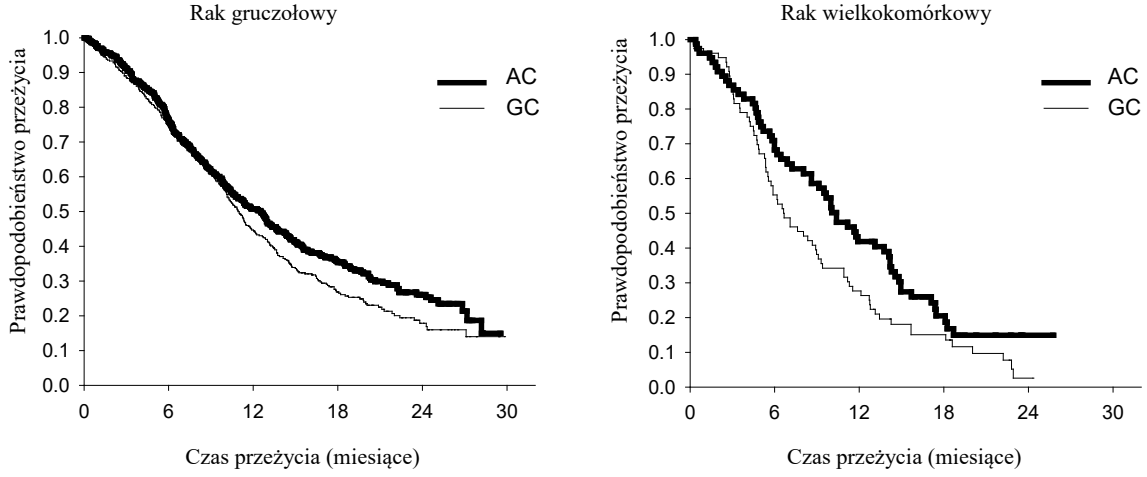
Tabela 7. Skuteczność produktu ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu ze skojarzoną terapią gemcytabiną z cisplatyną w pierwszym rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – populacja ITT (ang. *intent-to-treat)* i podgrupy histologiczne

Populacja ITT i podział na podgrupy histologiczne	**Mediana czasu przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)**				**Skorygowany wskaźnik ryzyka (HR) (95% CI)**	**Wartość p**
	ALIMTA + cisplatyna		**gemcytabina + cisplatyna**			
Populacja ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94[a] (0,84 – 1,05)	0,259
Gruczołowy (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
Wielkokomórkowy (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
Inne (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
Płaskonabłonkowy (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

Skróty: CI = przedział ufności, ITT - populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, N= całkowita liczebność populacji

[a] Statystycznie istotne aby wykazać nie mniejszą skuteczność , przy całkowitym przedziale ufności dla wskaźnika ryzyka znacznie poniżej przyjętej granicy 1,17645 (p <0,001).

Krzywe przeżywalności Kaplana Meiera w zależności od typu histologicznego



AC: Alimta + cisplatyna
GC: gemcytabina + cisplatyna

W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa skojarzonej terapii produktem ALIMTA z cisplatyną.

Pacjenci leczeni produktem ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną rzadziej wymagali transfuzji (16,4% w porównaniu z 28,9%, p<0,001), przetoczenia krwinek czerwonych (16,1% w porównaniu z 27,3%, p<.001) i płytek krwi (1,8% w porównaniu z 4,5%, p=0,002). Pacjenci wymagali podania mniejszej ilości erytropoetyny lub darbepoetyny (10,4% w porównaniu z 18,1%, p<0,001), G-CSF/GM-CSF

(3,1% w porównaniu z 6,1%, p=0,004), i produktów zawierających żelazo (4,3% w porównaniu z 7,0%, p=0,021).

Niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie podtrzymujące

JMEN
W wieloośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (JMEN) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego produktem ALIMTA stosowanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) (n = 441) z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (n = 222) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub z przerzutami (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii dwulekowej pierwszego rzutu zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. W dwulekowym schemacie leczenia pierwszego rzutu nie stosowano produktu ALIMTA. Stopień sprawności wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oceniono na 0 lub 1 w skali ECOG. Pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu stwierdzenia progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniano od momentu randomizacji po ukończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła odpowiednio 5 dla leczenia podtrzymującego produktem ALIMTA oraz 3,5 dla placebo. W sumie 213 pacjentów (48,3%) ukończyło ≥ 6 cykli leczenia, a 103 pacjentów ogółem (23,4%) ukończyło ≥ 10 cykli leczenia produktem ALIMTA.

Uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej produktem ALIMTA w porównaniu z grupą placebo (n = 581, populacja analizowana niezależnie; mediana wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 2,0 miesiące) (współczynnik ryzyka = 0,60; 95% CI = 0,49-0,73; p < 0,00001). Niezależna analiza wyników badań obrazowych pacjentów potwierdziła wyniki PFS uzyskane na podstawie oceny dokonanej przez badaczy. Mediana OS w całej populacji (n = 663) wyniosła 13,4 miesiąca w grupie leczonej produktem ALIMTA i 10,6 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,79 (95% CI = 0,65-0,95; p = 0,01192).

Podobnie jak w przypadku innych badań z zastosowaniem produktu ALIMTA, w badaniu JMEN obserwowano różnice skuteczności leczenia zależne od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n= 430, populacja analizowana niezależnie) mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca w grupie leczonej produktem ALIMTA i 1,8 miesiąca w grupie placebo, współczynnik ryzyka = 0,47; 95% CI = 0,37-0,60; p = 0,00001. Mediana OS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (n = 481) wyniosła 15,5 miesiąca w grupie leczonej produktem ALIMTA i 10,3 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,70; 95% CI = 0,56-0,88; p = 0,002). Mediana OS łącznie z okresem leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosła 18,6 miesiąca w grupie leczonej produktem ALIMTA i 13,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,71; 95% CI = 0,56-0,88; p = 0,002).

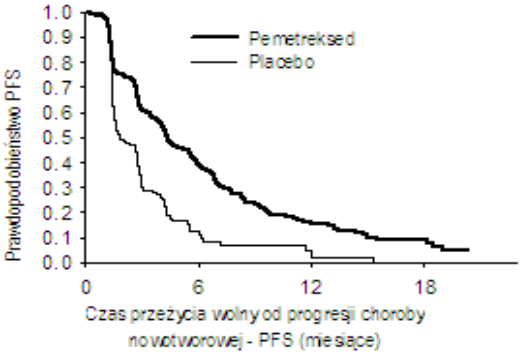
Wyniki oceny PFS i OS pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej wskazują na brak przewagi leczenia produktem ALIMTA w porównaniu z placebo.

W obrębie poszczególnych podgrup histologicznych nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa produktu ALIMTA.

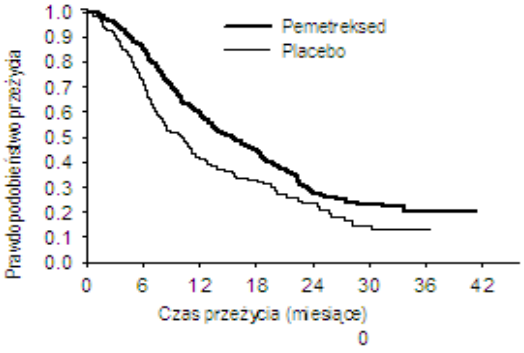
JMEN: Krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej i czasu przeżycia całkowitego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej

niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, leczonych produktem ALIMTA oraz pacjentów otrzymujących placebo:

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS)



Czas całkowitego przeżycia



PARAMOUNT

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą (PARAMOUNT) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego produktem ALIMTA w ramach kontynuacji leczenia tym produktem stosowanym łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*) (n = 359), z terapią polegającą na podawaniu placebo łącznie z najlepszą terapią wspomagającą (n = 180) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium zaawansowania IIIB) lub uogólnionym (stadium zaawansowania IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie stwierdzono progresji choroby po 4 cyklach terapii pierwszego rzutu produktem ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną. Spośród 939 pacjentów leczonych w pierwszym rzucie produktem ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną, 539 losowo przydzielono do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu pemetreksedu lub placebo. Wśród losowo przydzielonych pacjentów, u 44,9 % obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem produktu ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną a u 51,9 % stwierdzono stabilizację choroby. Wymagano, aby stopień sprawności randomizowanych pacjentów wynosił 0 lub 1 w skali ECOG. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu produktem ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wynosiła 2,96 miesiąca w grupie leczonej pemetreksedem i w grupie placebo. Losowo przydzieleni pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu progresji choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano od czasu randomizacji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. Mediana liczby cykli leczenia, które otrzymali pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego produktem ALIMTA wyniosła odpowiednio 4 dla grupy otrzymującej produkt ALIMTA oraz 4 dla grupy otrzymującej placebo. Łącznie 169 pacjentów (47,1%) otrzymało ≥ 6 cykle leczenia podtrzymującego produktem ALIMTA, co po uwzględnieniu liczby cykli leczenia w I rzucie odpowiada łącznie co najmniej 10 cyklom leczenia produktem ALIMTA.

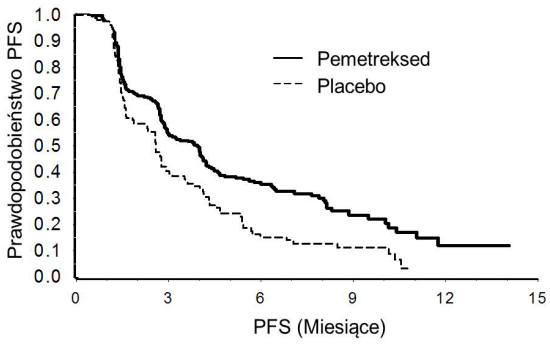
Osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie leczonej produktem ALIMTA w porównaniu z grupą placebo (n = 472, niezależna analiza populacji; mediana wyniosła odpowiednio 3,9 miesiąca i 2,6 miesiąca) (współczynnik ryzyka = 0,64; 95% CI = 0,51-0,81; p = 0,0002). Niezależna analiza wyników badań obrazowych wykonanych u pacjentów potwierdziła dokonaną przez badaczy ocenę PFS. Mediana PFS pacjentów zrandomizowanych do leczenia podtrzymującego oceniona przez badaczy od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu produktem ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 6,9 miesiąca w grupie

leczonej produktem ALIMTA i 5,6 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka = 0,59 95% CI = 0,47-0,74).

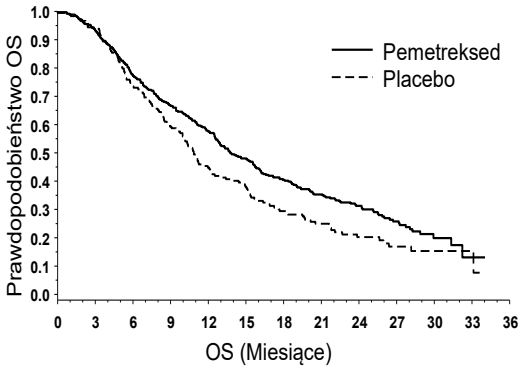
Podczas kontynuacji terapii produktem ALIMTA po leczeniu pierwszego rzutu z zastosowaniem produktu ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną (4 cykle) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) w porównaniu z placebo (mediana 13,9 miesiąca *vs.* 11,0 miesięcy, współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI=0,64-0,96; p=0,0195). W momencie przeprowadzania końcowej analizy całkowitego przeżycia, 28,7% pacjentów z grupy otrzymującej produkt ALIMTA pozostawało przy życiu lub nie było dalej obserwowanych pod kątem przeżycia (ang. *lost to follow-up*) i 21,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Obiektywne wyniki leczenia produktem ALIMTA były zgodne wśród badanych podgrup (również w podgrupach uwzględniających stopień zaawansowania choroby, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, stopień sprawności w skali ECOG, fakt palenia lub niepalenia tytoniu, płeć, typ histologiczny nowotworu oraz wiek) i podobne do uzyskanych podczas analizy nieskorygowanych wartości OS i PFS. Wskaźnik przeżyć rocznych i dwuletnich w grupie pacjentów otrzymujących produkt ALIMTA wyniósł odpowiednio 58% i 32%, a w grupie placebo 45% i 21%. Mediana OS mierzonego od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem produktu ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów otrzymujących produkt ALIMTA wyniosła 16,9 miesięcy a w grupie otrzymującej placebo 14,0 miesięcy (współczynnik ryzyka = 0,78; 95% CI= 0,64-0,96). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu udziału w badaniu wyniósł 64,3% w grupie otrzymującej produkt ALIMTA i 71,7% w grupie placebo.

PARAMOUNT: krzywe Kaplana Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) w przypadku leczenia podtrzymującego produktem ALIMTA w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem w porównaniu z placebo, u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (od czasu randomizacji)

Czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej



Czas całkowitego przeżycia



Profil bezpieczeństwa produktu ALIMTA stosowanego w leczeniu podtrzymującym w badaniach JMEN i PARAMOUNT był podobny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów chorych na różne odmiany złośliwych guzów litych. Wielkość dawki leku wahała się od 0,2 do 838 mg/m^2 pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 9 L/m^2. Z badań *in vitro* wynika, że stopień wiązania pemetreksedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopni zaburzeń czynności nerek na wiązanie się leku z białkami osocza. Pemetreksed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Lek jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu leku w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci nie zmienionej.

Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a końcowy okres półtrwania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanych u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki leku. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same.

Podawana równocześnie cisplatyna nie zmienia właściwości farmakokinetycznych pemetreksedu, podobnie jak suplementacja kwasu foliowego (doustnie) i witaminy B_{12} (domięśniowo).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu pemetreksedu ciężarnym samicom myszy obserwowano zmniejszoną zdolność płodów do życia, zmniejszenie masy ciała płodów, niepełne kostnienie niektórych struktur kostnych i rozszczep podniebienia.

Po podaniu pemetreksedu samcom myszy obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję, objawiający się zmniejszoną płodnością i zanikiem jąder. W badaniu, w którym psom rasy beagle przez 9 miesięcy podawano lek w dożylnym bolusie, obserwowano szkodliwy wpływ na jądra (zwyrodnienie lub martwicę nabłonka plemnikotwórczego). To wskazuje, że pemetreksed może zaburzać płodność osobników męskich. Nie badano płodności samic.

Pemetreksed nie wykazywał działania mutagennego ani w teście aberracji chromosomalnych w komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro*, ani w teście Amesa. *In vivo* w teście mikrojądrowym u myszy wykazano klastogenność pemetreksedu.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego pemetreksedu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas solny
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pemetreksed jest fizycznie niezgodny z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

3 lata.

Odtworzony i rozcieńczony roztwór do wlewu

Roztwory produktu ALIMTA przygotowane bezpośrednio po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczone roztwory do wlewu sporządzone zgodnie z zaleceniami, nie zawierają substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną sporządzonych roztworów pemetreksedu i rozcieńczonych roztworów do wlewu przechowywanych w lodówce przez okres 24 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po

sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik: roztwór należy przechowywać w temperaturze 2ºC do 8ºC przez okres nie dłuższy niż 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ALIMTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Szklana fiolka typu I zamknięta gumowym korkiem, zawierająca 100 mg pemetreksedu.
Opakowanie zawiera jedną fiolkę.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

ALIMTA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Szklana fiolka typu I zamknięta gumowym korkiem, zawierająca 500 mg pemetreksedu.
Opakowanie zawiera jedną fiolkę.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Odtworzenie roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.

2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu ALIMTA, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie pożądanej objętości.

3. ALIMTA 100 mg

   Odtworzyć roztwór, rozpuszczając zawartość 100 mg fiolki w 4,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

   ALIMTA 500 mg

   Odtworzyć roztwór, rozpuszczając zawartość 500 mg fiolki w 20 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

   Każdą fiolkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, od barwy bezbarwnej do żółtej lub żółto-zielonej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH odtworzonego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

4. Odpowiednią objętość odtworzonego roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.

5. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny.

6. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.

7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku

Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do podania pemetreksedu poza naczynie. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALIMTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 100 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).

Po rekonstytucji (patrz ulotka dla pacjenta) każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas solny, sodu wodorotlenek (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do stosowania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Informacje o terminie ważności produktu po rekonstytucji, patrz ulotka dla pacjenta.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystaną zawartość fiolki należy zniszczyć w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/290/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ALIMTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed
Do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Informacje o terminie ważności produktu po rekonstytucji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

100 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALIMTA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 500 mg pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).

Po rekonstytucji (patrz ulotka dla pacjenta) każda fiolka zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, kwas solny, sodu wodorotlenek (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do stosowania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztworu.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Informacje o terminie ważności produktu po rekonstytucji, patrz ulotka dla pacjenta.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystaną zawartość fiolki należy zniszczyć w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/290/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ALIMTA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pemetreksed
Do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Informacje o terminie ważności produktu po rekonstytucji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

500 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ALIMTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
ALIMTA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Pemetreksed

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ALIMTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ALIMTA
3. Jak stosować lek ALIMTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ALIMTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ALIMTA i w jakim celu się go stosuje

ALIMTA to lek stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

Lek ALIMTA w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym, cisplatyną, jest stosowany w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, rodzaju nowotworu atakującego błonę pokrywającą płuca, u pacjentów, którzy wcześniej nie byli poddani chemioterapii.

Lek ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną, jest stosowany jako początkowe leczenie u pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym.

Lek ALIMTA może być przepisany pacjentom z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub ich stan w dużej mierze pozostaje bez zmian po zastosowaniu chemioterapii początkowej.

Lek ALIMTA stosuje się także w leczeniu pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowanym, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu leczenia początkowego innymi chemioterapeutykami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ALIMTA

Kiedy nie stosować leku ALIMTA
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka karmi piersią. Należy zaprzestać karmienia piersią w okresie stosowania leku ALIMTA.
- u pacjentów, którzy niedawno zostali zaszczepieni lub mają zostać zaszczepieni przeciwko żółtej gorączce.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ALIMTA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty szpitalnego.
Pacjenci, u których występują lub występowały w przeszłości zaburzenia czynności nerek, powinni poinformować o tym lekarza lub farmaceutę w szpitalu, gdyż może to oznaczać konieczność rezygnacji ze stosowania leku.

Przed każdym wlewem personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny, czy sprawność wątroby i nerek jest wystarczająca i czy we krwi jest odpowiednio dużo komórek krwi, by można było zastosować lek. W zależności od ogólnego stanu pacjenta oraz w przypadku nadmiernego obniżenia liczby komórek krwi lekarz może zmienić dawkę lub odłożyć podanie leku na później. W przypadku, gdy pacjent jest równocześnie leczony cisplatyną, lekarz sprawdzi prawidłowość nawodnienia oraz zaleci właściwe leczenie w celu zapobieżenia wymiotom.

Pacjenci, którzy byli lub będą poddawani radioterapii, powinni poinformować o tym lekarza, ponieważ może wystąpić wczesna lub opóźniona reakcja popromienna po zastosowaniu leku ALIMTA.

Pacjenci, którzy niedawno byli szczepieni, powinni poinformować o tym lekarza, ponieważ może to wywołać działania niepożądane w skojarzeniu z lekiem ALIMTA.

Pacjenci, u których występuje lub występowała choroba serca, powinni poinformować o tym lekarza.

W przypadku nagromadzenia się płynu wokół płuca pacjenta lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu zabiegu odprowadzenia płynu przed podaniem leku ALIMTA.

Dzieci i młodzież
Leku ALIMTA nie można stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ma doświadczenia w stosowaniu tego leku u osób w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i ALIMTA
Należy poinformować lekarza o przyjmowanych środkach przeciwbólowych i przeciwzapalnych (np. przeciwdziałających obrzękom), na przykład tzw. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym także o lekach wydawanych bez recepty (np. ibuprofen). Istnieje wiele rodzajów niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o różnym czasie działania. W zależności od planowanej daty podania leku ALIMTA we wlewie, i (lub) sprawności nerek pacjenta lekarz udzieli informacji o tym, jakie leki można przyjmować i kiedy. W przypadku wątpliwości, czy przyjmowane leki należą do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje leki zwane inhibitorami pompy protonowej (omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol) stosowane w leczeniu zgagi i zarzucania kwasu żołądkowego do przełyku.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie szpitalnemu o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna **poinformować o tym lekarza**. Należy unikać stosowania leku ALIMTA w okresie ciąży. Lekarz poinformuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku podczas ciąży. W okresie stosowania leku ALIMTA i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią
Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza.
Podczas stosowania leku ALIMTA należy zaprzestać karmienia piersią.

Wpływ na płodność
Zaleca się, aby mężczyźni nie starali się o poczęcie dziecka podczas leczenia i w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem ALIMTA, oraz stosowali w tym czasie skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku, gdy mężczyzna będzie chciał starać się o poczęcie dziecka w trakcie leczenia lekiem ALIMTA lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu tego leczenia powinien zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. ALIMTA może wpłynąć na zdolność do posiadania dzieci. Przed rozpoczęciem stosowania leku pacjenci mogą skonsultować się z lekarzem, aby zasięgnąć porady dotyczącej przechowania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek ALIMTA może powodować uczucie znużenia. Należy zachować ostrożność, prowadząc pojazdy i obsługując urządzenia mechaniczne.

Lek ALIMTA zawiera sód
ALIMTA 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

ALIMTA 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Ten lek zawiera 54 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) na fiolkę, co odpowiada 2,7% maksymalnej zalecanej dziennej dawki sodu dla osoby dorosłej.

3. Jak stosować lek ALIMTA

Dawka leku ALIMTA wynosi 500 miligramów na każdy metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta. Powierzchnię ciała oblicza się na podstawie pomiaru wzrostu i masy ciała pacjenta. Dawkę leku ustala się w zależności od obliczonej w ten sposób powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania morfologii krwi i ogólnego stanu pacjenta. Przed podaniem leku ALIMTA farmaceuta szpitalny, pielęgniarka lub lekarz rozpuści proszek w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

Lek ALIMTA zawsze podaje się we wlewie dożylnym. Wlew trwa około 10 minut.

Stosowanie leku ALIMTA w połączeniu z cisplatyną.
Lekarz lub farmaceuta szpitalny obliczy dawkę na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta. Cisplatyna również jest podawana we wlewie dożylnym. Wlew cisplatyny rozpoczyna się około 30 minut po zakończeniu wlewu leku ALIMTA i trwa około dwóch godzin.

Wlew będzie zazwyczaj wykonywany co 3 tygodnie.

Dodatkowe leki:
Kortykosteroidy: Lekarz przepisze steroidy w tabletkach (w dawce odpowiadającej 4 miligramom deksametazonu 2 razy na dobę), które należy przyjmować w dniu poprzedzającym podanie leku ALIMTA, w dniu wlewu i następnego dnia. Leki te stosuje się, by zmniejszyć częstość i nasilenie odczynów (zmian) skórnych, jakie mogą wystąpić podczas leczenia lekami przeciwnowotworowymi.

Suplementacja witamin: Lekarz przepisze kwas foliowy (witaminę) lub produkt multiwitaminowy zawierający kwas foliowy (350 – 1000 mikrogramów), który należy przyjmować doustnie raz na dobę w okresie stosowania leku ALIMTA. W ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku ALIMTA należy przyjąć co najmniej pięć dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy dalej przyjmować przez 21 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku ALIMTA. W tygodniu poprzedzającym podanie leku ALIMTA, a następnie w odstępach około 9 tygodni (co odpowiada trzem cyklom

chemioterapii lekiem ALIMTA) pacjenci otrzymają także witaminę B_{12} (1000 mikrogramów) we wstrzyknięciach. Podawanie witaminy B_{12} i kwasu foliowego ma na celu zmniejszenie możliwych działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:
- Gorączka lub zakażenie (odpowiednio, częste lub bardzo częste): jeżeli występuje gorączka 38ºC lub wyższa, poty lub inne objawy zakażenia (w związku z możliwością nadmiernego zmniejszenia liczby białych krwinek, co jest bardzo częstym objawem). Zakażenie (posocznica) może być ciężkie i może prowadzić do zgonu.
- Ból w klatce piersiowej (częste) lub przyspieszenie tętna (niezbyt częste).
- Ból, zaczerwienienie, obrzęki lub ranki w jamie ustnej (bardzo częste).
- Reakcja alergiczna: wysypka na skórze (bardzo częste), uczucie palenia lub mrowienia (częste) albo gorączka (częste). W rzadkich przypadkach reakcje skórne mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. Należy powiadomić lekarza, w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki, swędzenia lub pęcherzy (objawy zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy rozpływnej naskórka).
- Uczucie zmęczenia, zasłabnięcie, szybko występująca zadyszka lub bladość skóry (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia stężenia hemoglobiny, co jest bardzo częstym objawem).
- Krwawienia z dziąseł, nosa lub jamy ustnej lub inne krwawienie, którego nie można zatamować, czerwone lub różowe zabarwienie moczu, nieoczekiwane sińce na skórze (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia liczby płytek krwi, co jest częstym objawem).
- Nagła duszność, intensywny ból w klatce piersiowej lub kaszel z odkrztuszaniem plwociny z domieszką krwi (niezbyt częste) (mogą wskazywać na obecność zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych płuc).

Możliwe działania niepożądane po podaniu leku ALIMTA:

Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)
Zakażenie
Zapalenie gardła (ból gardła)
Mała liczba granulocytów obojętnochłonnych (rodzaj białych krwinek)
Mała liczba białych krwinek
Niskie stężenie hemoglobiny
Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub afty w jamie ustnej
Utrata apetytu
Wymioty
Biegunka
Nudności
Wysypka na skórze
Łuszczenie się skóry
Nieprawidłowe wyniki badań krwi wskazujące na pogorszenie czynności nerek
Zmęczenie

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
Zakażenie krwi
Gorączka ze niskim stężeniem granulocytów obojętnochłonnych (rodzaj białych krwinek)
Mała liczba płytek krwi
Reakcja alergiczna
Utrata płynów ustrojowych

Zaburzenia smaku
Uszkodzenie nerwów ruchowych, które może prowadzić do osłabienia i zaniku mięśni, zwłaszcza ramion i nóg)
Uszkodzenie nerwów czuciowych, które może prowadzić do utraty czucia, uczucia palącego bólu i chwiejności chodu
Zawroty głowy
Zapalenie lub obrzęk spojówki (błony wyścielającej powieki i pokrywającej białkówkę oka)
Suchość oczu
Łzawienie oczu
Suchość spojówki (błony wyścielającej powieki i pokrywającej białko oka) i rogówki (przezroczystej warstwy przykrywającej z przodu tęczówkę i źrenicę)
Obrzęk powiek
Zaburzenia oka z towarzyszącą suchością, łzawieniem, podrażnieniem i (lub) bólem
Niewydolność serca (stan powodujący osłabienie siły pompującej mięśnia sercowego)
Nieregularny rytm serca
Niestrawność
Zaparcie
Ból brzucha
Wątroba: zwiększenie we krwi stężeń związków chemicznych wytwarzanych w wątrobie
Zwiększenie pigmentacji skóry
Swędzenie skóry
Wysypka na ciele ze zmianami obrączkowatymi przypominającymi tarczę strzelniczą
Wypadanie włosów
Pokrzywka
Zatrzymanie pracy nerek
Pogorszenie pracy nerek
Gorączka
Ból
Nadmierna ilość płynu w tkankach organizmu powodująca obrzęk
Ból w klatce piersiowej
Zapalenie i owrzodzenie błon śluzowych wyścielających przewód pokarmowy

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi
Udar mózgu
Rodzaj udaru, w którym dochodzi do zablokowania tętnicy doprowadzającej krew do mózgu
Krwawienie wewnątrzczaszkowe
Dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej spowodowany przez zmniejszenie dopływu krwi do serca)
Zawał serca
Zwężenie lub niedrożność tętnic wieńcowych
Przyspieszenie rytmu serca
Niedostateczny dopływ krwi do kończyn
Zablokowanie jednej z tętnic płucnych
Stan zapalny i bliznowacenie błony wyścielającej płuca z zaburzeniami oddychania
Upływ jasnoczerwonej krwi z odbytu
Krwawienie z przewodu pokarmowego
Pęknięcie ściany jelita
Zapalenie błony wyścielającej przełyk
Zapalenie błony wyścielającej jelito grube, któremu może towarzyszyć krwawienie z jelit lub z odbytnicy (obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną)
Zapalenie, obrzęk, rumień i nadżerki błony śluzowej przełyku spowodowane przez radioterapię
Zapalenie płuc spowodowane przez radioterapię

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)
Rozpad krwinek czerwonych
Wstrząs anafilaktyczny (ciężka reakcja alergiczna)
Stan zapalny wątroby

Zaczerwienienie skóry
Wysypka pojawiająca się na skórze w obszarze wcześniej napromienianym

Bardzo rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów)
Zakażenia skóry i tkanek miękkich
Zespół Stevensa-Johnsona (rodzaj ciężkiej reakcji skóry i błon śluzowych, która może zagrażać życiu)
Toksyczna martwica rozpływna naskórka (rodzaj ciężkiej reakcji skóry, która może zagrażać życiu)
Zaburzenia autoimmunologiczne, w wyniku których pojawia się wysypka i zmiany pęcherzowe na skórze nóg, ramion i brzucha
Zapalenie skóry charakteryzujące się obecnością pęcherzy wypełnionych płynem
Urażalność skóry, obecność pęcherzy i nadżerek oraz bliznowacenie skóry
Zaczerwienienie, ból i obrzęk, głównie kończyn dolnych
Zapalenie skóry i podskórnej tkanki tłuszczowej (rzekome zapalenie tkanki podskórnej)
Zapalenie skóry
Stan zapalny, świąd, zaczerwienienie, pękanie i szorstkość skóry
Silnie swędzące zmiany skórne

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych
Rodzaj cukrzycy, której przyczyną są przeważnie nieprawidłowe zmiany w nerkach
Zaburzenia nerek, w wyniku których dochodzi do obumarcia komórek nabłonka kanalików nerkowych

Może wystąpić dowolny z tych objawów i (lub) stanów. Jeżeli pojawią się pierwsze oznaki tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza tak szybko, jak to tylko możliwe.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent obawia się któregokolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ALIMTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie na fiolce i pudełku.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Roztwór do wlewu po rekonstytucji i rozcieńczeniu: lek należy podać natychmiast po sporządzeniu. Gdy produkt przygotowany jest zgodnie z zaleceniami, wykazano trwałość chemiczną i fizyczną odtworzonych i rozcieńczonych roztworów pemetreksedu do wlewów, przechowywanych do 24 godzin w lodówce.

Lek wyłącznie do jednorazowego wykorzystania. Niewykorzystany roztwór należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ALIMTA

Substancją czynną leku jest pemetreksed.

ALIMTA 100 mg: każda fiolka zawiera 100 miligramów pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).
ALIMTA 500 mg: każda fiolka zawiera 500 miligramów pemetreksedu (w postaci soli sodowej pemetreksedu).

Roztwór po rekonstytucji zawiera 25 mg/ml pemetreksedu. Przed podaniem lek należy dalej rozcieńczyć. Tę czynność wykona pracownik opieki zdrowotnej.
Pozostałe składniki to mannitol, kwas solny i wodorotlenek sodu.

Jak wygląda lek ALIMTA i co zawiera opakowanie
ALIMTA ma postać proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji w fiolce. ALIMTA jest to liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielonożółtej.

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

Wytwórca
Lilly France S.A.S.
rue du Colonel Lilly
F-67640 Fegersheim
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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
Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222
Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +3726817 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
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34
Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600
Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84
Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100
Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500
Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800
Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00
Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780
Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00
Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

<----------

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcje dotyczące przygotowania, stosowania leku oraz usuwania jego pozostałości.

1. Przygotowywanie roztworu pemetreksedu i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.

2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu ALIMTA, jaka będzie potrzebna. Każda fiolka zawiera nieco więcej leku niż podano na opakowaniu, co ułatwia pobranie objętości podanej na opakowaniu.

3. ALIMTA 100 mg:
   Rozpuścić zawartość fiolki 100 mg w 4,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającym substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.
   ALIMTA 500 mg:
   Rozpuścić zawartość fiolki 500 mg w 20 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającym substancji konserwujących. Przygotowany w ten sposób roztwór zawiera 25 mg/ml pemetreksedu.

   Każdą fiolkę należy łagodnie obracać aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Przygotowany roztwór jest klarowny, od barwy bezbarwnej do żółtej lub żółto-zielonej (barwa nie wpływa na jakość produktu). Wartość pH przygotowanego roztworu wynosi od 6,6 do 7,8. **Roztwór należy dalej rozcieńczyć.**

4. Odpowiednią objętość przygotowanego roztworu pemetreksedu należy dalej rozcieńczyć do objętości 100 ml z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut.

5. Roztwory pemetreksedu do wlewów przygotowane w opisany powyżej sposób nie wykazują niezgodności z workami do wlewów i zestawami do przetoczeń, których wewnętrzna warstwa jest wykonana z polichlorku winylu i poliolefiny. Pemetreksed wykazuje fizyczne niezgodności z rozcieńczalnikami zawierającymi wapń, w tym z roztworem Ringera do wstrzykiwań z mleczanami i roztworem Ringera do wstrzykiwań.

6. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.

7. Roztwory pemetreksedu są przeznaczone do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku: Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas kontaktu z lekiem i przygotowywania roztworów pemetreksedu do wlewów. Zaleca się używanie rękawic. W przypadku zetknięcia się roztworu pemetreksedu ze skórą należy natychmiast i dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu pemetreksedu z błonami śluzowymi należy dokładnie spłukać wodą obszar kontaktu. Pemetreksed nie powoduje tworzenia się pęcherzy. Nie jest znana swoista odtrutka w sytuacji, gdy doszło do podania pemetreksedu poza naczynie. Donoszono o nielicznych przypadkach podania pemetreksedu poza naczynie, które nie zostały ocenione przez badaczy jako poważne. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami, tak jak w przypadku wynaczynienia innych substancji niepowodujących powstawania pęcherzy.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących pemetreksedu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki pemetreksedu oraz biorąc pod uwagę, że badania *in vitro* wykazały, że pemetreksed jest czynnie wydzielany za pośrednictwem transportera anionów organicznych 3 (OAT3) oraz wartości IC50 dla inhibitorów pompy protonowej, komitet PRAC uznał, że interakcja lekowa między inhibitorami pompy protonowej a pemetreksedem jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających pemetreksed należy odpowiednio zaktualizować.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących pemetreksedu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną pemetreksed pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.