

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 20 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili per ottenere una soluzione 25 mg/ml. L'appropriato volume della dose richiesta è prelevato dal flaconcino ed ulteriormente diluito a 100 ml con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili (vedere il paragrafo 6.6).

Per gli eccipienti, vedere il 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

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

ALIMTA è indicato in monoterapia nel trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La soluzione di ALIMTA deve essere preparata secondo le istruzioni indicate nel paragrafo 6.6.

#### Mesotelioma pleurico maligno:

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

#### Carcinoma polmonare non a piccole cellule:

Nei pazienti trattati per il carcinoma polmonare non a piccole cellule, la dose raccomandata di ALIMTA è di 500 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni.

#### Schema di premedicazione:

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 il paragrafo 4.4).

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

#### Monitoraggio:

I pazienti che ricevono pemetrexed devono essere sottoposti prima di ogni somministrazione ad un controllo con un esame ematologico completo, comprendente la conta leucocitaria con formula (WCC) e la conta piastrinica. Prima della somministrazione di ogni chemioterapia devono essere effettuati gli esami chimici ematologici per valutare la funzionalità renale ed epatica. Prima di iniziare un ciclo di chemioterapia, è necessario che i pazienti abbiano i seguenti valori: la conta totale dei neutrofili (ANC) deve essere  $\geq 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup> e le piastrine devono essere  $\geq 100.000$  cellule/mm<sup>3</sup>. La clearance della creatinina deve essere  $\geq 45$  ml/min.

La bilirubina totale deve essere  $\leq 1,5$  volte il limite superiore del valore normale. La fosfatasi alcalina (AP), l'aspartato transaminasi (AST o SGOT) e l'alanina transaminasi (ALT o SGPT) devono essere  $\leq 3$  volte il limite superiore del valore normale. Fosfatasi alcalina, AST e ALT  $\leq 5$  volte il limite superiore del valore normale sono accettabili se il fegato è sede di metastasi.

#### Aggiustamenti della dose:

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

<b>TABELLA 1 – Tabella di Variazione della Dose per ALIMTA (come singolo farmaco o in combinazione) e Cisplatino – Tossicità Ematologica</b>	
ANC al nadir $< 500$ /mm <sup>3</sup> e nadir piastrine $\geq 50.000$ /mm <sup>3</sup>	75 % della dose precedente (sia ALIMTA che cisplatino).
Nadir piastrine $\leq 50.000$ /mm <sup>3</sup> indipendentemente dall'ANC al nadir	50 % della dose precedente (sia ALIMTA che cisplatino).

Se i pazienti sviluppano tossicità non-ematologiche  $\geq$  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.

<b>TABELLA 2 – Tabella di Variazione della Dose per ALIMTA (come singolo farmaco o in combinazione) e Cisplatino – Tossicità Non-ematologica<sup>a,b</sup></b>		
	<b>Dose di ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose di cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Qualsiasi tossicità di grado 3 o 4 eccetto mucosite.	75 % della dose precedente	75 % della dose precedente
Qualsiasi diarrea che ha richiesto ospedalizzazione (indipendentemente dal grado) o diarrea di grado 3 o 4.	75 % della dose precedente	75 % della dose precedente
Mucosite di grado 3 o 4.	50 % della dose precedente	100 % della dose precedente

<sup>a</sup>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC)

<sup>b</sup>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.

<b>TABELLA 3 –Variazione della Dose per ALIMTA (come singolo farmaco o in combinazione) e Cisplatino – Neurotossicità</b>		
<b>Grado CTC*</b>	<b>Dose di ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose di Cisplatino (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % della dose precedente	100 % della dose precedente
2	100 % della dose precedente	50 % della dose precedente

\* Common Toxicity Criteria (CTC)

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.

*Bambini e adolescenti:* L'uso di ALIMTA nei pazienti sotto i 18 anni non è consigliato in quanto sicurezza ed efficacia non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti.

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

*Pazienti con insufficienza 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 insufficienza epatica, come quelli con bilirubina  $\geq 1,5$  volte il limite superiore del valore normale e/o con transaminasi  $\geq 3,0$  volte il limite superiore del valore normale (in assenza di metastasi epatica) o  $\geq 5,0$  volte il limite superiore del valore normale (in presenza di metastasi epatica).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al pemetrexed o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con pemetrexed (vedere il paragrafo 4.6).

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

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

Nel corso dello studio di Fase 3 per il mesotelioma, quando è stato somministrato un pretrattamento con acido folico e vitamina B<sub>12</sub> sono state riportate una tossicità complessivamente 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 ai pazienti trattati con pemetrexed devono essere date istruzioni per prendere acido folico e vitamina B<sub>12</sub> come misura profilattica per ridurre la tossicità correlata al trattamento (vedere il 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 il paragrafo 4.2).

E' 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 il paragrafo 4.2).

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

Tutti i pazienti idonei alla terapia con pemetrexed devono evitare di assumere i FANS con lunga emivita di eliminazione almeno nei 5 giorni precedenti, il giorno stesso e almeno nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere il paragrafo 4.5).

L'effetto sul pemetrexed dell'accumulo di fluidi nel terzo spazio, quali versamento pleurico o ascite, non è noto. In pazienti con un accumulo di liquidi nel terzo spazio clinicamente significativo, deve essere preso in considerazione di drenare il versamento prima della somministrazione di pemetrexed.

E' stata osservata grave disidratazione a seguito della tossicità gastrointestinale di pemetrexed somministrato in combinazione 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 combinazione con un altro agente citotossico. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati osservati questi eventi presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere il paragrafo 4.8).

L'immunodepressione è comune nei pazienti con neoplasia. Di conseguenza, l'uso contemporaneo di vaccini vivi attenuati (eccetto il vaccino per la febbre gialla) non è consigliato (vedere il paragrafo 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 il paragrafo 4.6).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

In pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $\geq 80$  ml/min), dosi elevate di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, come ibuprofene a dosi  $> 1600$  mg/die) ed aspirina a dosaggio più alto ( $\geq 1,3$  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 aspirina a dosaggio più alto contemporaneamente a pemetrexed a pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $\geq 80$  ml/min). In pazienti con insufficienza 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 aspirina a dosaggio più alto deve essere evitata nei 2 giorni precedenti, il giorno stesso e nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere il 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 deve essere evitata almeno nei 5 giorni precedenti, il giorno stesso e almeno nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere il paragrafo 4.4).

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

Interazioni comuni a tutti i citotossici:

A causa dell'aumentato rischio di trombosi nei pazienti con tumore, è frequente l'uso di una terapia anticoagulante. Se viene deciso di trattare il paziente con anticoagulanti orali, l'elevata variabilità intraindividuale 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 il paragrafo 4.3).

Uso contemporaneo non consigliato: Vaccini vivi attenuati (eccetto il vaccino per la febbre gialla): 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 il paragrafo 4.4).

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

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 il 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 il paragrafo 4.4).

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. 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.

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

#### **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**

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<sub>12</sub> per tutta la durata del trattamento.

Classificazione organico-sistemica	Frequenza	Evento*	Pemetrexed/cisplatino		Cisplatino	
			(N = 168)		(N = 163)	
			Tutti i Gradi di Tossicità (%)	Grado di Tossicità 3 - 4 (%)	Tutti i Gradi di Tossicità (%)	Grado di Tossicità 3 - 4 (%)
Alterazioni del sangue e sistema linfatico	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 oculari	Comune	Congiuntivite	5,4	0,0	0,6	0,0
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Molto comune	Nausea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Vomito	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatite/Faringite	23,2	3,0	6,1	0,0
		Anoressia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
	Costipazione	11,9	0,6	7,4	0,6	
	Comune	Dispepsia	5,4	0,6	0,6	0,0
Disordini generali	Molto comune	Affaticamento	47,6	10,1	42,3	9,2
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disidratazione	6,5	4,2	0,6	0,6
Alterazioni del sistema nervoso	Molto comune	Neuropatia sensitiva	10,1	0,0	9,8	0,6
	Comune	Disgeusia	7,7	0,0	6,1	0,0
Alterazioni renali e delle vie 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
Alterazioni 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

\* 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"\*\*\* che è derivato dal termine "renal/genitourinary other".

Molto comune -  $\geq 10\%$ ; Comune è normalmente definito come  $> 1\%$  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 e il cisplatino.

Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale  $> 1\%$  e  $\leq 5\%$  (comune) dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere cisplatino e pemetrexed, comprendono: aumentata AST, ALT e GGT, infezione, ipertensione, neutropenia febbrile, insufficienza renale, dolore toracico e orticaria.

Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale  $\leq 1\%$  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<sub>12</sub> 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 organico-sistemica	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 (%)
Alterazioni del sangue e sistema linfatico	Molto comune	Diminuzione dell'emoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
		Diminuzione dei leucociti	12,1	4,2	34,1	27,2
		Diminuzione dei neutrofili/granulociti	10,9	5,3	45,3	40,2
	Comune	Diminuzione della piastrine	8,3	1,9	1,1	0,4
Alterazioni dell'apparato gastro-intestinale	Molto comune	Nausea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoressia	21,9	1,9	23,9	2,5
		Vomito	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatite/Faringite	14,7	1,1	17,4	1,1
		Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
	Comune	Costipazione	5,7	0,0	4,0	0,0
Disordini generali	Molto comune	Affaticamento	34,0	5,3	35,9	5,4
	Comune	Febbre	8,3	0,0	7,6	0,0
Alterazioni del sistema epatobiliare	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
Alterazioni 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

\* Con riferimento alla versione 2 del National Cancer Institute CTC per ogni grado di tossicità

Molto comune -  $\geq 10\%$ ; Comune è normalmente definito come  $> 1\%$  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.

Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale  $> 1\%$  e  $\leq 5\%$  (comune) dei pazienti che sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere pemetrexed, comprendono: neuropatia sensitiva, neuropatia motoria, dolore addominale, aumentata creatinina, neutropenia febbrile, infezione senza neutropenia, reazione allergica/ipersensibilità ed eritema multiforme. Le tossicità CTC clinicamente rilevanti riportate in una percentuale  $\leq 1\%$  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 transaminasi (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.

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 combinazione 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.

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio riportati comprendono neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite 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 poligluttammate tramite l'enzima foli-poligluttammato sintetasi. Le forme poligluttammate sono trattenute nelle cellule e sono inibitori ancora più potenti della TS e della GARFT. La poligluttammazione è un processo tempo e concentrazione dipendente che si verifica nelle cellule tumorali e in misura minore nei tessuti normali.

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

### Efficacia clinica:

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

**Efficacia di ALIMTA più Cisplatino vs. Cisplatino  
nel Mesotelioma Pleurico Maligno**

Parametro di efficacia	Pazienti randomizzati e trattati		Pazienti integrati per tutta la durata del trattamento	
	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)

E' 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<sup>2</sup> è stato studiato come singolo farmaco su 64 pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno. La percentuale di risposta complessiva è stata del 14,1 %.

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 population n = 283) e di 7,9 mesi per pazienti trattati con docetaxel (ITT n = 288).

#### Efficacia di ALIMTA vs docetaxel in NSCLC - ITT Population

	ALIMTA	Docetaxel
<b>Sopravvivenza (mesi)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana (m)	8.3	7.9
▪ 95 % CI per mediana	(7.0 - 9.4)	(6.3 - 9.2)
▪ HR	0.99	
▪ 95 % CI per HR	(.82 - 1.20)	
▪ p-value (HR) di non-inferiorità	.226	
<b>Sopravvivenza libera da progressione (mesi)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (.82 - 1.16)	
<b>Tempo al fallimento del trattamento (TTTF – mesi)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Mediana	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (.71 - .997)	
<b>Risposta (n: valutabili per risposta)</b>	(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.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del pemetrexed come singolo farmaco sono state valutate in 426 pazienti oncologici, con una diversità di tumori solidi, a dosi tra 0,2 e 838 mg/m<sup>2</sup> somministrate per infusione in un periodo di 10 minuti. Il pemetrexed ha un volume di distribuzione allo steady-state di 9 l/m<sup>2</sup>. Studi *in vitro* indicano che il pemetrexed si lega alle proteine plasmatiche per circa l'81 %. Il legame non è particolarmente modificato da variabili gradi di insufficienza renale. Il pemetrexed subisce un limitato metabolismo epatico. Il pemetrexed viene principalmente eliminato nelle urine, con il 70 % - 90 % della dose somministrata che è ritrovata immodificata nelle urine nelle prime 24 ore dopo la somministrazione. 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 B12 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 causato una tossicità riproduttiva caratterizzata da una riduzione del grado di fertilità e atrofia testicolare. Ciò suggerisce che il pemetrexed può alterare la fertilità maschile. La fertilità femminile non è stata studiata.

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.  
Idrossido di sodio.

### **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 studi di compatibilità (con altri farmaci e solventi), questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

**Flaconcino chiuso:** Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

**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 o a 25°C. 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'utente e normalmente non sarebbero più di 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione / la diluizione abbiano avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

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

Polvere in flaconcino di vetro di Tipo I. Tappo di gomma.  
Confezione da 1 flaconcino.

### **6.6 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. 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. **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.
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 stravasato di pemetrexed. Sono stati riportati alcuni casi di stravasato di pemetrexed che non sono stati considerati gravi dallo sperimentatore. Lo stravasato 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., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Olanda.

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/290/001

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA  
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del prodotto, 4.2).

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
pemetrexed

**2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

Dopo ricostituzione con 20 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 25 mg/ml di pemetrexed.

Prima dell'infusione endovenosa è necessaria un'ulteriore diluizione (vedere il foglio illustrativo).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo, acido cloridrico, idrossido di sodio.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino, polvere per concentrato per soluzione per infusione.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente monouso.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Eliminare il prodotto non utilizzato in maniera appropriata.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/290/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLACONCINO**

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

ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
pemetrexed

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**5. CONTENUTO IN PESO, IN VOLUME O IN UNITA'**

500 mg

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO

### **Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a ricevere ALIMTA.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è ALIMTA e a che cosa serve
2. Prima che ALIMTA sia somministrato
3. Come viene somministrato ALIMTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ALIMTA
6. Altre informazioni

ALIMTA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
pemetrexed

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 eccipienti sono mannitolo, acido cloridrico e idrossido di sodio.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:  
Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Olanda

Produttore:  
Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, 67640, Fegersheim, France

### **1. CHE COS'È ALIMTA E A CHE COSA SERVE**

ALIMTA è un prodotto medicinale usato nel trattamento dei tumori.

ALIMTA è una polvere per concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino. Ogni flaconcino contiene 500 mg di pemetrexed. Ogni confezione di ALIMTA contiene un flaconcino di ALIMTA.

ALIMTA è un trattamento per il mesotelioma pleurico maligno, che viene somministrato in combinazione con cisplatino, un altro farmaco antitumorale, a pazienti che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia.

ALIMTA è anche un trattamento per lo stadio avanzato di tumore ai polmoni (di un tipo specifico chiamato non a piccole cellule) dopo che è stata usata un'altra chemioterapia.

### **2. PRIMA CHE ALIMTA SIA SOMMINISTRATO**

#### **ALIMTA non deve essere somministrato se:**

- in passato ha avuto una grave reazione allergica ad ALIMTA o ad uno degli eccipienti di ALIMTA.
- se sta allattando, deve interrompere l'allattamento durante il trattamento con ALIMTA.
- è stato sottoposto recentemente o sta per essere sottoposto alla vaccinazione per la febbre gialla.

#### **Faccia attenzione soprattutto nelle seguenti situazioni:**

Se ha o ha avuto problemi ai reni, lo riferisca al suo 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 suo medico può decidere di modificare la dose o interrompere 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 suo medico deve assicurare che lei sia adeguatamente idratato e che riceva un appropriato trattamento prima e dopo aver ricevuto cisplatino per prevenire il vomito.

Se lei è stato vaccinato recentemente, lo comunichi al suo medico.

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

Se desidera concepire un figlio durante il trattamento o nei 6 mesi successivi, chiedi consiglio al suo medico o al farmacista. Può desiderare di essere informato sulle modalità di conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

### **Gravidanza**

Se è in gravidanza, sta progettando una gravidanza o pensa di poterlo essere, **informi il suo medico**. L'uso di ALIMTA durante la gravidanza deve essere evitato. Il suo 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 suo medico.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con ALIMTA.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

ALIMTA può farla sentire stanca. Faccia attenzione quando guida un veicolo o utilizza macchinari.

### **Assunzione di altri medicinali:**

Informi il suo 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 suo medico dovrà consigliarla su quali medicine può assumere e quando può assumerle. Se non è sicuro, chiedi al suo medico o al farmacista se qualcuna delle sue medicine è un FANS.

Informi il suo medico o il farmacista ospedaliero se sta assumendo o ha assunto recentemente altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

## **3. COME VIENE SOMMINISTRATO ALIMTA**

La dose di ALIMTA è 500 milligrammi per ogni metro quadro di superficie corporea. La sua altezza e il suo peso vengono misurati per calcolare la sua superficie corporea. Il suo 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 somministrarla.

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

Quando ALIMTA è usato in combinazione 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 suo 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 suo 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<sub>12</sub> (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<sub>12</sub> e l'acido folico le sono somministrati per ridurre i possibili effetti tossici del trattamento antitumorale.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, ALIMTA può avere effetti indesiderati.

Deve immediatamente contattare il suo medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- Febbre o infezione: 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).
- Se comincia ad avvertire dolore al torace o ad avere un aumento del battito cardiaco.
- Se ha dolore, arrossamento, gonfiore o ferite in bocca.
- Reazione allergica: se sviluppa eruzione cutanea / sensazione di bruciore o formicolio oppure febbre.
- Se avverte stanchezza, si sente svenire, si sente mancare facilmente il respiro o è pallido (poiché potrebbe avere meno emoglobina del normale)
- 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 impreveduti (poiché potrebbe avere meno piastrine del normale)

Altri effetti indesiderati possono comprendere:

Generali: affaticamento (stanchezza), disidratazione.

Tratto gastrointestinale: dolore all'addome, disturbi di stomaco, costipazione, nausea, vomito, perdita dell'appetito, diarrea.

Sistema nervoso: alterazione del gusto, perdita di sensibilità, debolezza muscolare.

Cute: irritazione della cute e prurito, perdita di capelli, sensazione di bruciore e formicolio.

Disturbi oculari: congiuntivite (infiammazione degli occhi)

Fegato e reni: esami del sangue anormali, insufficienza renale.

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

Non frequentemente, alcuni pazienti hanno avuto un accidente cerebrovascolare, anche di lieve entità, durante il trattamento con ALIMTA, di solito in combinazione con un'altra terapia antitumorale.

Se ha qualche dubbio circa uno degli effetti indesiderati, ne parli con il medico.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE ALIMTA**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.  
Nessuna speciale precauzione per la conservazione.  
Non utilizzare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

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 o a 25°C.

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

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare 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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ 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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi  
Tel: + 354 520 34 00

### **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 7364000

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

### **Portugal**

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

### **Slovenija**

Eli Lilly Holdings Limited Basingstoke  
Podružnica v Ljubljani  
Tel: +386 (0)1 5688 280

### **Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 (2) 59224 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 315999

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il**

---

**Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente al personale medico e sanitario:**

**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. 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. **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.
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 stravasamento di pemetrexed. Sono stati riportati alcuni casi di stravasamento di pemetrexed che non sono stati considerati come gravi dallo sperimentatore. Lo stravasamento deve essere gestito secondo le procedure standard come per altri agenti non vescicanti.