

## APPROVED PACKAGE INSERT

### ALIMTA 500 mg POWDER FOR SOLUTION FOR INFUSION

#### SCHEDULING STATUS:

§4

#### PROPRIETARY NAME AND DOSAGE FORM:

ALIMTA 500 mg powder for solution for infusion

#### COMPOSITION:

Each vial contains 500 mg pemetrexed as pemetrexed disodium.

Each 500 mg vial must be reconstituted with 20 ml of 0,9 % Sodium Chloride injection, without preservative. The reconstituted ALIMTA solution contains 25 mg/ml pemetrexed.

Excipients: Mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

#### PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION:

A 26: Cytostatic agents

#### PHARMACOLOGICAL ACTION:

##### ***Pharmacodynamic properties:***

Pemetrexed is a multitarget anti-cancer antifolate agent that exerts its action by disrupting crucial folate-dependent metabolic processes essential for cell-replication.

*In vitro* studies have shown that pemetrexed behaves as a multitarget antifolate by inhibiting thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR) and glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), which are the key folate-dependent enzymes for the *de novo* biosynthesis of thymidine and purine nucleotides. Pemetrexed is transported into cells by both the reduced folate carrier and membrane folate binding protein transport systems.

Once in the cell, pemetrexed is rapidly and efficiently converted to polyglutamate forms by the enzyme folyl polyglutamate synthase. The polyglutamate forms are retained in cells and are even more potent inhibitors of TS and GARFT. Polyglutamation is a time- and concentration-dependent process that occurs in tumour cells and, to a lesser extent, in normal tissues. Polyglutamated metabolites have an increased intracellular half-life resulting in prolonged action in malignant cells.

**Clinical Efficacy:**

EMPHACIS, a multicentre, randomised, single-blind Phase 3 study of ALIMTA plus cisplatin versus cisplatin in chemo-naïve patients with malignant mesothelioma, has shown that patients treated with ALIMTA and cisplatin had a clinically meaningful 2,8 month median survival advantage over patients receiving cisplatin alone.

During the study, low-dose folic acid and vitamin B<sub>12</sub> supplementation was introduced to patients' therapy to reduce toxicity. The primary analysis of this study was performed on the population of all patients randomly assigned to a treatment arm who received study medicine (randomised and treated). A subgroup analysis was performed on patients who received folic acid and vitamin B<sub>12</sub> supplementation during the entire course of study therapy (fully supplemented). The results of these analyses of efficacy are summarised in the table below.

**Efficacy of ALIMTA plus Cisplatin vs Cisplatin in Malignant Pleural Mesothelioma**

	Randomised and Treated Patients		Fully Supplemented Patients	
Efficacy parameter	ALIMTA/cisplatin (n = 226)	Cisplatin (n = 222)	ALIMTA/cisplatin (n = 168)	Cisplatin (n = 163)
<b>Median Overall Survival (95 % CI)</b>	12,1 mos (10,0 – 14,4)	9,3 mos (7,8 – 10,7)	13,3 mos (11,4 – 14,9)	10,0 mos (8,4 – 11,9)
<b>Log Rank p-value*</b>	0,020		0,051	
<b>Median Time to tumour progression (95 % CI)</b>	5,7 mos (4,9 – 6,5)	3,9 mos (2,8 – 4,4)	6,1 mos (5,3 – 7,0)	3,9 mos (2,8 – 4,5)

## Efficacy of ALIMTA plus Cisplatin vs Cisplatin in Malignant Pleural Mesothelioma

	Randomised and Treated Patients		Fully Supplemented Patients	
<b>Log Rank p-value*</b>	0,001		0,008	
<b>Time to treatment failure (95 % CI)</b>	4,5 mos (3,9 – 4,9)	2,7 mos (2,1 – 2,9)	4,7 mos (4,3 – 5,6)	2,7 mos (2,2 – 3,1)
<b>Log Rank p-value*</b>	0,001		0,001	
<b>Overall response rate** (95 % CI)</b>	41,3 % (34,8 – 48,1)	16,7 % (12,0 – 22,2)	45,5 % (37,8 – 53,4)	19,6 % (13,8 – 26,6)
<b>Fisher's exact p-value*</b>	<0,001		<0,001	

CI = confidence interval

\* p-value refers to comparison between arms

\*\* In the ALIMTA/cisplatin arm, randomised and treated (n = 225) and fully supplemented (n = 167)

A statistically significant improvement of the clinically relevant symptoms (pain and dyspnoea) associated with malignant pleural mesothelioma in the ALIMTA/cisplatin arm (212 patients) versus the cisplatin arm alone (218 patients) was demonstrated using the Lung Cancer Symptoms Scale. Statistically significant differences in pulmonary function tests were also observed. The separation between the treatment arms was achieved by improvement in lung function in the ALIMTA/cisplatin arm and deterioration of lung function over time in the control arm.

There are limited data in patients with malignant pleural mesothelioma treated with ALIMTA alone or ALIMTA in combination with carboplatin.

ALIMTA at a dose of 500 mg/m<sup>2</sup> was studied as a single agent in 64 chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. The overall response rate was 14,1 %.

ALIMTA at doses ranging from 400 – 600 mg/m<sup>2</sup> was studied in 27 chemo-naïve malignant pleural mesothelioma patients in combination with carboplatin at doses ranging from AUC 4 - 6, each given once every 21 days. Overall response rate was 32 %.

A multicentre, randomised, open label Phase 3 study of ALIMTA versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic NSCLC after prior chemotherapy has shown clinically meaningful median survival times of 8,3 months for patients treated with ALIMTA (Intent To Treat population n = 283), and 7,9 months for patients treated with docetaxel (ITT n = 288).

### Efficacy of ALIMTA vs docetaxel in NSCLC – ITT population

	<b>ALIMTA</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Survival time (months)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	8,3	7,9
▪ 95 % CI for median	(7,0 – 9,4)	(6,3 – 9,2)
▪ HR	0,99	
▪ 95 % CI for HR	(0,82 – 1,20)	
▪ Non-inferiority p-value (HR)	0,226	
▪ % of docetaxel’s survival benefit retained	102 %	
▪ 95 % CI for % retention	(52 – 157 %)	
▪ Non-inferiority p-value (% retention)	0,047	
<b>Progression free survival (months)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,9	2,9
▪ HR (95 % CI)	0,97 (0,82 – 1,16)	
<b>Time to Treatment failure (TTTF – months)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Median	2,3	2,1
▪ HR (95 % CI)	0,84 (0,71 - 0,997)	
<b>Response (n: qualified for response)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ Response rate (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7 – 12,8)
▪ Stable disease (%)	45,8	46,4

CI = confidence interval; HR – hazard ratio; ITT = intent to treat; n – total population size.

### **Pharmacokinetic properties:**

The pharmacokinetics of pemetrexed following single-agent administration have been evaluated in 426 cancer patients with a variety of solid tumours at doses ranging from 0,2 to 838 mg/m<sup>2</sup> infused over a 10-minute period. Pemetrexed has a steady-state volume of distribution of 16,1 litres. *In vitro* studies indicate that pemetrexed is approximately 81 % bound to plasma proteins. Binding was not notably affected by varying degrees of renal impairment. Pemetrexed undergoes limited hepatic metabolism.

Pemetrexed is primarily eliminated in the urine, with 70 % to 90 % of the administered drug being recovered unchanged in the urine within the first 24 hours following administration. Pemetrexed total systemic clearance is 91,8 ml/min and the elimination half-life from plasma is 3,5 hours in patients with normal renal function (creatinine clearance of 90 ml/min). Between-patient variability in clearance is moderate at 19,3 %. Pemetrexed total systemic exposure (AUC) and maximum plasma concentration increase proportionally with dose. The pharmacokinetics of pemetrexed are consistent over multiple treatment cycles.

#### **INDICATIONS:**

ALIMTA is indicated for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma in combination with cisplatin.

ALIMTA is indicated in combination with cisplatin therapy for the initial treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.

ALIMTA is indicated as monotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung after prior chemotherapy.

ALIMTA is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung in patients whose disease has not progressed immediately following standard chemotherapy.

#### **CONTRA-INDICATIONS:**

ALIMTA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to pemetrexed or to any of the excipients.

#### **WARNINGS:**

ALIMTA can suppress bone marrow function as manifested by neutropenia, thrombocytopenia, anaemia or pancytopenia. (See “Side Effects and Special Precautions”). Myelosuppression is usually the dose-limiting toxicity. Patients should be monitored for myelosuppression during therapy and ALIMTA should not be given to patients until absolute neutrophil count (ANC) returns to  $\geq 1500$  cells/mm<sup>3</sup> and platelet count returns to  $\geq 100\,000$  cells/mm<sup>3</sup>. Dose reductions for subsequent cycles are based on nadir ANC, platelet count and maximum non-haematologic toxicity seen from the previous cycle. (See “Dosage and Directions for Use”).

In the Phase 3 mesothelioma EMPHACIS trial, less overall toxicity and reduction in Grade 3/4 haematologic and non-haematologic toxicities such as neutropenia, febrile neutropenia and infection with Grade 3/4 neutropenia were reported when pre-treatment with folic acid and vitamin B<sub>12</sub> was administered. Therefore patients treated with ALIMTA must be instructed to take folic acid and vitamin B<sub>12</sub> as a prophylactic measure to reduce treatment-related toxicity. (See “Dosage and Directions for Use”).

Skin reactions have been reported in patients not pre-treated with a corticosteroid. Pre-treatment with dexamethasone or equivalent can reduce the incidence and severity of skin reactions. (See “Dosage and Directions for Use”).

An insufficient number of patients has been studied with creatinine clearance of  $<45$  ml/min. Therefore the use of ALIMTA in patients with creatinine clearance of  $<45$  ml/min is not recommended. (See “Dosage and Directions for Use”).

Patients with mild to moderate renal insufficiency (creatinine clearance from 45 – 79 ml/min) should avoid taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with short-elimination half-lives for at least 2 days prior to, on the day of, and at least 2 days after administration of ALIMTA. All patients eligible for ALIMTA therapy should avoid taking NSAIDs with long elimination half-lives at least 5 days prior to, on the day of, and at least 2 days after ALIMTA administration. (See “Interactions”).

The effect of third space fluid, such as pleural effusion or ascites, on ALIMTA is not fully defined. A phase 2 study of pemetrexed in 31 solid tumour patients with normal renal function and with stable third

space fluid demonstrated no difference in pemetrexed dose normalized plasma concentrations or clearance compared to patients without third space fluid collections. Thus, drainage of third space fluid, collection prior to pemetrexed in patients with normal renal function should be considered, but may not be necessary.

## **INTERACTIONS:**

ALIMTA is primarily eliminated unchanged renally as a result of glomerular filtration and tubular secretion.

*In vitro* studies indicate that ALIMTA is actively secreted by OAT3 (organic anion transporter 3).

Concomitant administration of nephrotoxic medicines could result in delayed clearance of ALIMTA.

Concomitant administration of substances that are tubularly secreted (e.g. probenecid) could potentially result in delayed clearance of ALIMTA.

Although NSAIDs in moderate doses can be administered with ALIMTA in patients with normal renal function (creatinine clearance  $\geq 80$  ml/min), caution should be used when administering NSAIDs concurrently with ALIMTA to patients with renal insufficiency (creatinine clearance 45 – 79 ml/min).

Clinical trials have shown a decrease in ALIMTA clearance following co-administration of ibuprofen. It is recommended that patients with mild to moderate renal insufficiency should avoid taking NSAIDs with short elimination half-lives at least 2 days prior to, on the day of, and at least 2 days after administration of ALIMTA.

In the absence of data regarding potential interaction between ALIMTA and NSAIDs with longer half-lives, patients with mild to moderate renal insufficiency taking these NSAIDs should interrupt dosing for at least 5 days before, on the day of, and at least 2 days after ALIMTA administration. If concomitant administration of NSAIDs is necessary, patients should be monitored closely for toxicity, especially myelosuppression and gastrointestinal toxicity.

Acetylsalicylic acid, administered in low to moderate doses (325 mg orally every 6 hours) does not affect the pharmacokinetics of ALIMTA.

The pharmacokinetics of ALIMTA are not influenced by concurrently administered cisplatin or carboplatin. Similarly, the pharmacokinetics of total platinum are unaltered by ALIMTA. Oral folic acid and intramuscular vitamin B<sub>12</sub> supplementation do not affect the pharmacokinetics of ALIMTA.

ALIMTA undergoes limited hepatic metabolism. Results from *in vitro* studies with human microsomes indicated that ALIMTA would not be predicted to cause clinically significant inhibition of the metabolic clearance of medicines metabolised by CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 and CYP1A2.

### **PREGNANCY AND LACTATION:**

#### ***Pregnancy:***

There is no data on the use of ALIMTA in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity such as birth defects and other defects on the development of the fetus, the course of gestation and peri- and post-development. The potential risk for humans is unknown. Therefore the use of ALIMTA should be avoided during pregnancy due to the potential hazard to the fetus. Women should also be advised to avoid becoming pregnant while being treated with ALIMTA.

#### ***Lactation:***

It is not known whether ALIMTA is excreted in human milk. Therefore it is not recommended that breast feeding be continued during ALIMTA therapy.

### **DOSAGE AND DIRECTIONS FOR USE:**

ALIMTA should only be administered under the supervision of a medical practitioner qualified in the use of anti-cancer chemotherapy.

#### **The ALIMTA solution must be prepared as follows:**

1. Use appropriate aseptic technique during the reconstitution and further dilution of ALIMTA for intravenous administration.
2. Calculate the dose and number of ALIMTA vials needed. The vial contains an excess of ALIMTA to facilitate delivery of the label amount.
3. Prior to administration, each 500 mg vial must be reconstituted with 20 ml of 0,9 % Sodium Chloride Injection, without preservative, resulting in a solution with a concentration of

approximately 25 mg/ml ALIMTA. Slowly add the 0,9 % Sodium Chloride Injection, without preservative, to the vial and gently swirl until the powder is completely dissolved.

4. **The reconstituted ALIMTA solution must be further diluted with 0,9 % Sodium Chloride Injection, without preservative,** prior to intravenous infusion. Further dilute the appropriate volume of the reconstituted ALIMTA solution to 100 ml of 0,9 % Sodium Chloride Injection, without preservative. The bag should be inverted gently to mix the solution to obtain a homogeneous solution.
5. ALIMTA contains no antibacterial preservative. For the reconstituted solution, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 25 °C. From a microbiological point of view, ALIMTA should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 – 8 °C, unless reconstitution or dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.
6. ALIMTA should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration.
7. ALIMTA solution should then be administered by intravenous infusion over 10 minutes.
8. Procedures for proper handling and disposal should be observed. Care should be exercised in the handling and preparation of infusion solutions of ALIMTA. Any unused contents of the vial should be discarded.

#### **INCOMPATIBILITIES:**

**ALIMTA should ONLY be reconstituted and diluted with 0,9 % Sodium Chloride Injection, without preservative.** (See preparation instructions above). ALIMTA is compatible with standard polyvinyl chloride administration sets and intravenous solution bags. ALIMTA is physically incompatible with lactated Ringer's Injection and Ringer's Injection.

Co-administration of ALIMTA with other medicines and diluents has not been studied and therefore is not recommended.

#### ***Malignant pleural mesothelioma:***

Combination use with cisplatin:

Adults: In patients treated for malignant pleural mesothelioma, the recommended dose of ALIMTA is 500 mg/m<sup>2</sup> administered as an intravenous infusion over 10 minutes on the first day of each 21-day cycle. The recommended dose of cisplatin is 75 mg/m<sup>2</sup> infused over 2 hours approximately 30 minutes after completion of ALIMTA infusion on the first day of each 21-day cycle.

Patients should receive appropriate hydration prior to and/or after receiving cisplatin.

***Adenocarcinoma of the lung:***

Single agent use:

Adults: In patients treated for adenocarcinoma of the lung, the recommended dose of ALIMTA is 500 mg/m<sup>2</sup> administered as an intravenous infusion over 10 minutes on the first day of each 21-day cycle.

Combination use with cisplatin:

Adults: In patients treated for non-small cell lung cancer: the recommended dose of pemetrexed is 500 mg/m<sup>2</sup> administered as an intravenous infusion over 10 minutes on the first day of each 21-day cycle. The recommended dose of cisplatin is 75 mg/m<sup>2</sup> infused over 2 hours approximately 30 minutes after completion of the pemetrexed infusion on the first day of each 21-day cycle. Patients should receive appropriate hydration prior to and/or after receiving cisplatin.

***Premedication regimen:***

To reduce the incidence and severity of skin reactions, a corticosteroid should be given the day prior to, on the day of, and the day after ALIMTA administration. The corticosteroid should be equivalent to 4 mg of dexamethasone administered orally twice a day. (See “Side Effects and Special Precautions”).

To reduce toxicity, patients treated with ALIMTA should also receive vitamin supplementation (See “Side Effects and Special Precautions”). Patients must take oral folic acid or multivitamin containing folic acid (350 to 1000 mcg) on a daily basis. At least 5 daily doses of folic acid must be taken during the 7 days preceding the first dose of ALIMTA, and dosing should continue during the full course of therapy and for 21 days after the last dose of ALIMTA. Patients must also receive an intramuscular injection of vitamin B<sub>12</sub> (1000 mcg) in the week preceding the first dose of ALIMTA and every 3 cycles thereafter.

**Monitoring:**

Patients receiving ALIMTA should be monitored before each dose with a full blood count, including a differential and platelet count. Periodic blood chemistry tests should be collected to evaluate renal and hepatic function. Absolute Neutrophil Count (ANC) should be  $\geq 1500$  cells/mm<sup>3</sup> and platelets should be  $\geq 100\,000$  cells/mm<sup>3</sup> prior to the start of each cycle.

**Dose adjustments:**

Dose adjustments at the start of a subsequent cycle should be based on nadir haematologic counts or maximum non-haematologic toxicity from the preceding cycle of therapy. Treatment may be delayed to allow sufficient time for recovery. Upon recovery, patients may be retreated using the guidelines in Tables 1, 2 and 3, which are applicable for ALIMTA used as a single agent or in combination with cisplatin.

Nadir ANC $< 500$ /mm <sup>3</sup> and nadir platelets $\geq 50\,000$ /mm <sup>3</sup>	75 % of previous dose ALIMTA and cisplatin
Nadir platelets $\leq 50\,000$ /mm <sup>3</sup> without bleeding regardless of nadir ANC	50 % of previous dose ALIMTA and cisplatin
Nadir platelets $\leq 50\,000$ /mm <sup>3</sup> with bleeding <sup>a</sup> regardless of nadir ANC	50 % of previous dose ALIMTA and cisplatin

<sup>a</sup> These criteria meet the National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria\_version 2.0 (NCI 1998) definition of  $\geq$ CTC Grade 2 bleeding.

If patients develop non-haematologic toxicities (excluding neurotoxicity)  $\geq$  Grade 3 treatment should be withheld until resolution to less than or equal to the patient's pre-therapy value. Treatment should be resumed according to the guidelines in Table 2.

**TABLE 2: DOSE MODIFICATION TABLE FOR ALIMTA  
(AS SINGLE AGENT OR IN COMBINATION) AND CISPLATIN: NON-HAEMATOLOGIC  
TOXICITIES <sup>a, b</sup>**

	<b>Dose of ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose of cisplatin (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Any Grade 3 or 4 toxicities except mucositis	75 % of previous dose	75 % of previous dose
Any diarrhoea requiring hospitalisation (irrespective of grade) or Grade 3 or 4 diarrhoea	75 % of previous dose	75 % of previous dose
Grade 3 or 4 mucositis	50 % of previous dose	100 % of previous dose

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

<sup>b</sup> Excluding neurotoxicity

In the event of neurotoxicity, the recommended dose adjustment for ALIMTA and cisplatin is documented in Table 3. Patients should discontinue therapy if Grade 3 or 4 neurotoxicity is observed.

**TABLE 3 – DOSE MODIFICATION TABLE FOR ALIMTA  
(AS A SINGLE AGENT OR IN COMBINATION) AND CISPLATIN: NEUROTOXICITY**

<b>CTC* Grade</b>	<b>Dose of ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose of Cisplatin (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % of previous dose	100 % of previous dose
2	100 % of previous dose	50 % of previous dose

\*Common Toxicity Criteria (CTC)

Treatment with ALIMTA should be discontinued if a patient experiences any haematologic or non-haematologic Grade 3 or 4 toxicity after two dose reductions or immediately if Grade 3 or 4 neurotoxicity is observed.

*Elderly:* In clinical studies, there has been no indication that patients 65 years of age or older are at increased risk of adverse events compared to patients younger than 65 years old. No dose reductions other than those recommended for all patients are necessary.

*Paediatrics:* ALIMTA is not recommended for use in patients under 18 years of age, as safety and efficacy have not been established in this group of patients.

*Patients with renal impairment* (Standard Cockcroft and Gault formula or Glomerular Filtration Rate measured by Tc99m-DPTA serum clearance method): ALIMTA is primarily eliminated unchanged by renal excretion. In clinical studies, patients with creatinine clearance of  $\geq 45$  ml/min required no dosage adjustments other than those recommended to all patients. There are insufficient data on the use of ALIMTA in patients with creatinine clearance below 45 ml/min; therefore the use of ALIMTA is not recommended. (See "Side effects and Special Precautions").

*Patients with hepatic impairment:* No relationships between AST (SGOT), ALT (SGPT), or total bilirubin and ALIMTA pharmacokinetics were identified. However, patients with hepatic impairment such as bilirubin  $>1,5$  times the upper limit of normal and/or transaminase  $>3,0$  times the upper limit of normal (hepatic metastases absent) or  $>5,0$  times the upper limit of normal (hepatic metastases present) have not been specifically studied.

## **SIDE EFFECTS AND SPECIAL PRECAUTIONS:**

### ***Effect on ability to drive and use machines:***

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, it has been reported that ALIMTA may cause fatigue. Therefore patients should be cautioned against driving or operating machinery.

### ***Side effects:***

#### **Clinical trial data:**

#### **In combination with cisplatin (MPM):**

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects that have been reported in  $>5$  % of 168 patients with mesothelioma who were randomised to receive cisplatin and ALIMTA, and 163

patients with mesothelioma randomised to receive single agent cisplatin. In both treatment arms, these chemo-naïve patients were fully supplemented with folic acid and vitamin B<sub>12</sub>.

**TABLE 4**

System Organ Class	Frequency	Event*	ALIMTA/cisplatin		Cisplatin	
			(n = 168)		(n = 163)	
			All Grades Toxicity (%)	Grade 3 – 4 Toxicity (%)	All Grades Toxicity (%)	Grade 3 – 4 Toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutrophils/ granulocytes decreased	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukocytes decreased	53,0	14,9	16,6	0,6
		Haemoglobin decreased	26,2	4,2	10,4	0,0
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Platelets decreased	23,2	5,4	8,6	0,0
Eye disorders	Common	Conjunctivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Gastro- intestinal disorders	Very common	Nausea	82,1	11,9	76,7	5,5
		Vomiting	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitis/ pharyngitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Diarrhoea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Constipation	11,9	0,6	7,4	0,6
	Common	Dyspepsia	5,4	0,6	0,6	0,0

General disorders	Very common	Fatigue	47,6	10,1	42,3	9,2
Metabolism and nutrition disorders	Common	Dehydration	6,5	4,2	0,6	0,6
Nervous system disorders	Very common	Sensory Neuropathy	10,1	0,0	9,8	0,6
	Common	Dysgeusia	7,7	0,0 ***	6,1	0,0***
Renal disorders	Very common	Serum creatinine elevation	10,7	0,6	9,8	1,2
		Creatinine clearance decreased**	16,1	0,6	17,8	1,8
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***

\* Refer to National Cancer Institute CTC (version 2.0) for each grade of toxicity except for the term 'creatinine clearance decreased\*\*\*' which is derived from the CTC term "renal/genitourinary - other".

Very common:  $\geq 10\%$

Common:  $>5\%$  and  $<10\%$

(For the purpose of this table a cut off of 5 % was used for inclusion of all events where the reporter considered a possible relationship to ALIMTA and cisplatin)

\*\*\* According to NCI CTC (version 2.0) dysgeusia and alopecia should only be reported as Grade 1 or 2

Clinically relevant toxicity that was reported in  $\geq 1\%$  and  $\leq 5\%$  (common) of all the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and ALIMTA include increased AST, ALT and GGT, infection, febrile neutropenia, renal failure, chest pain, pyrexia and urticaria.

Clinically relevant toxicity that was reported in  $< 1\%$  (uncommon) of the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and ALIMTA include dysrhythmia and motor neuropathy.

**Combination with cisplatin (NSCLC):**

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects considered possibly related to study medicine that have been reported in  $> 5\%$  of 839 patients with NSCLC who were randomized to study and received cisplatin and pemetrexed and 830 patients with NSCLC who were randomized to study and received cisplatin and gemcitabine. All patients received study therapy as initial treatment for locally advanced or metastatic NSCLC and patients in both treatment groups were fully supplemented with folic acid and vitamin B<sub>12</sub>.

**TABLE 5**

System Organ Class	Frequency	Event*	Pemetrexed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabine/ cisplatin (N = 830)	
			All Grades Toxicity (%)	Grade 3 - 4 Toxicity (%)	All Grades Toxicity (%)	Grade 3 - 4 Toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very Common	Haemoglobin	33.0	5.6	45.7	9.9
		Neutrophils/ granulocytes	29.0	15.1	38.4	26.7
		Leukocytes	17.8	4.8	20.6	7.6
		Platelets	10.1	4.1	26.6	12.7
Gastrointestinal	Very	Nausea	56.1	7.2	53.4	3.9

disorders	Common	Vomiting	39.7	6.1	35.5	6.1
		Anorexia	26.6	2.4	24.2	0.7
		Constipation	21.0	0.8	19.5	0.4
Gastrointestinal disorders	Very Common	Stomatitis/ pharyngitis	13.5	0.8	12.4	0.1
		Diarrhoea without colostomy	12.4	1.3	12.8	1.6
	Common	Dyspepsia/ heartburn	5.2	0.1	5.9	0.0
General disorders and administration site conditions	Very Common	Fatigue	42.7	6.7	44.9	4.9
System Organ Class	Frequency	Event*	Pemetrexed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabine/ cisplatin (N = 830)	
			All Grades Toxicity (%)	Grade 3 - 4 Toxicity (%)	All Grades Toxicity (%)	Grade 3 - 4 Toxicity (%)
Nervous system disorders	Common	Neuropathy-sensory	8.5	0.0	12.4	0.6
		Taste disturbance	8.1	0.0**	8.9	0.0**
Renal and urinary disorders	Very Common	Creatinine	10.1	0.8	6.9	0.5
Skin and subcutaneous	Very Common	Alopecia	11.9	0**	21.4	0.5**

tissue disorders	Common	Rash/desquamation	6.6	0.1	8	0.5
------------------	--------	-------------------	-----	-----	---	-----

\* Refer to NCI CTC Criteria (version 2.0) for each Grade of Toxicity.

\*\* According to NCI CTC Criteria (version 2.0), taste disturbance and alopecia should only be reported as Grade 1 or 2.

Very common:  $\geq 10\%$ ; Common  $>5\%$  and  $<10\%$  (for the purpose of this table a cut off of 5% was used for inclusion of all events where the reporter considered a possible relationship to ALIMTA and cisplatin).

Clinically relevant toxicity that was reported in  $\geq 1\%$  and  $\leq 5\%$  (common) of the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and ALIMTA include: AST increase, ALT increase, infection, febrile neutropenia, renal failure, pyrexia, dehydration, conjunctivitis, and creatinine clearance decrease.

Clinically relevant toxicity that was reported in  $< 1\%$  (uncommon) of the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and ALIMTA include: GGT increase, chest pain, arrhythmia, and motor neuropathy.

**Single agent ALIMTA after prior chemotherapy:**

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects that have been reported in  $>5\%$  of 265 patients randomly assigned to receive single agent ALIMTA with folic acid and vitamin B<sub>12</sub> supplementation, and 276 patients randomly assigned to receive single agent docetaxel. All patients were diagnosed with locally advanced metastatic non-small cell lung cancer and received prior chemotherapy.

**TABLE 6**

System Organ Class	Frequency	Event*	ALIMTA		Docetaxel	
			(n = 265)		(n = 276)	
			All Grades Toxicity (%)	Grade 3 – 4 Toxicity (%)	All Grades Toxicity (%)	Grade 3 – 4 Toxicity (%)

Blood and lymphatic system disorders	Very common	Decreased haemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
		Decreased leukocytes	12,1	4,2	34,1	27,2
		Decreased neutrophils/ granulocytes	10,9	5,3	45,3	40,2
	Common	Decreased platelets	8,3	1,9	1,1	0,4
Gastro-intestinal disorders	Very common	Nausea	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
		Vomiting	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis/ pharyngitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Diarrhoea	12,8	0,4	24,3	2,5
	Common	Constipation	5,7	0,0	4,0	0,0
		AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
General disorders	Very common	Fatigue	34,0	5,3	35,9	5,4
	Common	Fever	8,3	0,0	7,6	0,0
Hepato-biliary disorders	Common	ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
Skin and subcutaneous disorders	Very common	Rash/ desquamation	14,0	0,0	6,2	0,0
	Common	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**

\* Refer to National Cancer Institute CTC (version 2.0) for each grade of toxicity.

\*\* According to NCI CTC (version 2.0) alopecia should only be reported as Grade 1 or 2

Very common:  $\geq 10\%$

Common:  $>5\%$  and  $<10\%$

(For the purpose of this table a cut off of 5 % was used for inclusion of all events where the reporter considered a possible relationship to ALIMTA)

Clinically relevant CTC toxicities that were reported in  $\geq 1\%$  and  $\leq 5\%$  (common) of the patients that were randomly assigned to ALIMTA include sensory neuropathy, motor neuropathy, abdominal pain, increased creatinine, febrile neutropenia, infection without neutropenia, allergic reaction/hypersensitivity and erythema multiforme.

Clinically relevant CTC toxicities that were reported in  $<1\%$  (uncommon) of the patients that were randomly assigned to ALIMTA include supraventricular dysrhythmias.

Clinically relevant Grade 3 and Grade 4 laboratory toxicities were similar between integrated Phase 2 results from three single agent ALIMTA studies (n = 164) and the Phase 3 single agent ALIMTA study described above, with the exception of neutropenia (12,8 % versus 5,3 % respectively) and alanine transaminase elevation (15,2 % versus 1,9 % respectively). These differences were likely due to differences in the patient population, since the Phase 2 studies included both chemo-naïve and heavily pre-treated breast cancer patients with pre-existing liver metastases and/or abnormal baseline liver function tests.

**Single agent pemetrexed for adenocarcinoma of the lung maintenance:**

The following table provides the frequency and severity of undesirable effects considered possibly related to study drug that have been reported in  $>5\%$  of 441 patients randomly assigned to receive single agent pemetrexed and 222 patients randomly assigned to receive placebo. All patients were diagnosed with Stage IIIB or 4 NSCLC and had received prior platinum 351 based chemotherapy. Patients in both study arms were fully supplemented with folic acid and vitamin B12.

**TABLE 7**

<b>System Organ Class</b>	<b>Frequency</b>	<b>Event*</b>	<b>Pemetrexed (N = 441)</b>	<b>Placebo (N = 222)</b>
---------------------------	------------------	---------------	---------------------------------	------------------------------

			<b>All Grades Toxicity (%)</b>	<b>Grade 3 - 4 Toxicity (%)</b>	<b>All Grades Toxicity (%)</b>	<b>Grade 3 - 4 Toxicity (%)</b>
Blood and Lymphatic Disorders	Very Common	Haemoglobin	15,2	2,7	5,4	0,5
	Common	Leukocytes	6,1	1,6	1,4	0,5
		Neutrophils	5,9	2,9	0,0	0,0
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea	18,8	0,9	5,4	0,5
	Common	Anorexia	18,6	1,8	5,0	0,0
		Vomiting	8,6	0,2	1,4	0,0
		Mucositis/ stomatitis	7,0	0,7	1,8	0,0
		Diarrhoea	5,2	0,5	2,7	0,0
General	Very Common	Fatigue	24,5	5,0	10,4	0,5
Hepatobilliary disorders	Common	ALT (SGPT)	9,5	0,2	3,6	0,0
		AST (SGOT)	8,2	0,0	3,6	0,0
Infections and infestations	Common	Infection	5,2	1,6	1,8	0,0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very Common	Rash/ Desquamation	10,0	0,0	3,2	0,0
	Common	Sensory Neuropathy	8,8	0,7	4,1	0,0

Refer to NCI CTCAE Criteria (version 3.0) for each Grade of toxicity.

Very common: > 10 %; Common > 5 % and <10 % (for the purpose of this table a cut off of

5 % was used for inclusion of all events where the reporter considered a possible relationship to ALIMTA)

Clinically relevant CTC toxicity of any grade that was reported in  $\geq 1$  % and  $\leq 5$  % (common) of the patients that were randomly assigned to ALIMTA include: decreased platelets, decreased creatinine clearance, constipation, oedema, alopecia, increased creatinine, pruritus/itching, fever (in the absence of neutropenia), ocular surface disease (including conjunctivitis), increased lacrimation, and decreased glomerular filtration rate.

Clinically relevant CTC toxicity that was reported in  $< 1$  % (uncommon) of the patients that were randomly assigned to ALIMTA include: febrile neutropenia, allergic reaction/hypersensitivity, motor neuropathy, erythema-multiforme, renal failure, and supraventricular dysrhythmia.

**Additional Clinical Trial Data:**

In clinical trials, sepsis which in some cases was fatal occurred in approximately 1 % of patients.

**Post-Marketing data:**

*Gastrointestinal:* Rare cases of colitis have been reported in patients treated with ALIMTA.

*General disorders and administration site conditions:* Rare cases of oedema have been reported in patients treated with ALIMTA.

*Respiratory:* Rare cases of interstitial pneumonitis have been reported in patients treated with ALIMTA.

*Injury, poisoning and procedural complications:* Rare cases of radiation recall have been reported in patients who have previously received radiotherapy.

*Skin:* Rare cases of bullous conditions have been reported including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis which in some, cases were fatal.

**KNOWN SYMPTOMS OF OVERDOSAGE AND PARTICULARS OF ITS TREATMENT:**

Reported symptoms of overdose include neutropenia, anaemia, thrombocytopenia and rash. Anticipated complications of overdose include bone marrow suppression as manifested by neutropenia,

thrombocytopenia and anaemia. In addition, infection with or without fever, diarrhoea and mucositis may be seen. In the event of suspected overdose, patients should be monitored with blood counts and should receive supportive therapy as necessary. The use of leucovorin in the management of ALIMTA overdosage should be considered.

**IDENTIFICATION:**

A white to either light yellow or green-yellow lyophilised solid in a 50 ml Type I clear glass vial, closed with a grey bromobutyl rubber stopper and sealed with an aluminium seal with a polypropylene flip-cap.

**PRESENTATION:**

Single vial packs

**STORAGE INSTRUCTIONS:**

Store at room temperature below 25 °C. Keep out of reach of children.

**REGISTRATION NUMBER:**

39/26/0028

**NAME AND BUSINESS ADDRESS OF HOLDER OF THE CERTIFICATE OF REGISTRATION:**

Eli Lilly (SA) (Pty) Ltd

1 Petunia Rd

BRYANSTON 2021

South Africa

**DATE OF PUBLICATION OF THE PACKAGE INSERT:**

07 December 2012

Namibia Registration details:	
Scheduling Status: NS2	Registration Number: 07/26/0097

# VERTALING VAN DIE "VOORGESTELDE ALIMTA 500 MG POEIER VIR OPLOSSING VIR INFUSIE VOUBILJET" VIR ELI LILLY SA

## VOORGESTELDE VOUBILJET

Datum: 31 Oktober 2012

Verwysing: P157.5

Weergawe: V2\_31 Oktober 2012

## ALIMTA 500 mg POEIER VIR OPLOSSING VIR INFUSIE

### SKEDULERINGSSTATUS:

S4

### EIENDOMSNAAM EN DOSEERVORM:

ALIMTA 500 mg poeier vir oplossing vir infusie.

### SAMESTELLING:

Elke flessie bevat 500 mg pemetreksed as pemetreksed-dinatrium.

Elke 500 mg flessie moet met 20 ml 0,9 % Natriumchloriedinspuiting, sonder preserveermiddel, hersaamgestel word. Die hersaamgestelde ALIMTA oplossing bevat 25 mg/ml pemetreksed.

Mengmiddels: Mannitol, soutsuur, natriumhidroksied.

### FARMAKOLOGIESE KLASSIFIKASIE:

A 26: Sitostatiese middels.

### FARMAKOLOGIESE WERKING:

#### *Farmakodinamiese eienskappe:*

Pemetreksed is 'n multiteiken antikanker antifolaatmiddel wat sy werking uitoefen deur onontbeerlike folaat-afhanklike metaboliese prosesse, wat vir selreplikasie essensieel is, te ontwrig.

*In vitro* studies het aangedui dat pemetreksed as 'n multiteiken antikanker antifolaatmiddel optree deur inhibisie van timidilaatsintase (TS), dihidrofolaatreduktase (DHFR) en glisienamied-ribonukleotied-formieltransferase (GARFT), wat die sleutel folaat-afhanklike ensieme vir die *de novo* biosintese van timidien- en purien-nukleotiede is. Pemetreksed word tot binne in selle vervoer deur beide die gereduseerde folaatdraer en membraan- folaatbindende proteïen- transportsisteme.

Nadat dit binne in die sel is, word pemetreksed vinnig en doeltreffend omgesit na poliglutamaatvorms deur die ensiem foliopoliglutamaatsintase. Die poliglutamaatvorms word in selle teruggehou en is nog meer potente inhibeerders van TS en GARFT. Poliglutamaatvorming is 'n tyd- en konsentrasie-afhanklike proses wat in tumorselle en tot 'n mindere mate, in normale weefsel voorkom. Poliglutamaat-metaboliete het 'n verhoogde intrasellulêre halfleeftyd wat verlengde werking in maligne selle veroorsaak.

**Kliniese Doeltreffendheid:**

EMPHACIS, 'n multisentrum, willekeurige, enkel-blinde Fase 3 studie van ALIMTA plus sisplatin versus sisplatin by chemoterapie pasiënte met maligne mesoteliom, het aangedui dat pasiënte wat met ALIMTA en sisplatin behandel is, 'n klinies betekenisvolle 2,8-maand mediaan oorlewingsvoordeel gehad het, vergeleke met pasiënte wat sisplatin op sy eie ontvang het.

Gedurende die studie is lae-dosis foliensuur- en vitamien B<sub>12</sub>-supplementasie by die pasiënte se terapie gevoeg om toksisiteit te verminder. Die primêre analise van hierdie studie is uitgevoer op die bevolking van alle pasiënte wat willekeurig toegeken is aan 'n behandelingsbeen wat studiemedisynie ontvang het (willekeurig toegeken en behandel). 'n Subgroep analise is uitgevoer op pasiënte wat foliensuur- en vitamien B<sub>12</sub>-supplementasie ontvang het gedurende die hele studietherapiekursus (volledig gesupplementeer). Die resultate van hierdie analyses van doeltreffendheid word in onderstaande tabel opsom.

**Doeltreffendheid van ALIMTA plus Sisplatin vs. Sisplatin in Maligne Pleurale Mesoteliom**

Doeltreffendheid-parameter	Willekeurig Toegekende en Behandelde Pasiënte		Volledig Gesupplementeerde Pasiënte	
	ALIMTA/ sisplatin (n = 226)	Sisplatin (n = 222)	ALIMTA/ sisplatin (n = 168)	Sisplatin (n = 163)
<b>Mediaan Algehele Oorlewing (95 % BI)</b>	12,1 mde (10,0 - 14,4)	9,3 mde (7,8 - 10,7)	13,3 mde (11,4 - 14,9)	10,0 mde (8,4 - 11,9)
<b>Log-Rang p-waarde*</b>	0,020		0,051	
<b>Mediaan tyd tot tumor progressie (95 % BI)</b>	5,7 mde (4,9 - 6,5)	3,9 mde (2,8 - 4,4)	6,1 mde (5,3 - 7,0)	3,9 mde (2,8 - 4,5)
<b>Log-Rang p-waarde*</b>	0,001		0,008	
<b>Tyd tot mislukking van behandeling (95 % BI)</b>	4,5 mde (3,9 - 4,9)	2,7 mde (2,1 - 2,9)	4,7 mde (4,3 - 5,6)	2,7 mde (2,2 - 3,1)
<b>Log-Rang p-waarde*</b>	0,001		0,001	
<b>Algehele reaksiekoers** (95 % BI)</b>	41,3% (34,8 - 48,1)	16,7 (12,0 - 22,2)	45,5% (37,8 - 53,4)	19,6% (13,8 - 26,6)
<b>Fisher se eksakte p-waarde*</b>	<0,001		<0,001	

BI = betroubaarheidsinterval

\* p-waarde verwys na vergelyking tussen behandelingsbene

\*\* In die ALIMTA/sisplatin-been, willekeurig toegeken en behandel (n = 225) en volledig gesupplementeer (n = 167)

'n Statisties beduidende verbetering van die klinies relevante simptome (pyn en dispnee) geassosieer met maligne pleurale mesoteliom kon in die ALIMTA/sisplatin-been (212 pasiënte) versus die sisplatin-been alleen (218 pasiënte) gedemonstreer word deur die Longkanker Simptome Skaal te gebruik. Statisties beduidende verskille in pulmonale funksietoetse is ook waargeneem. Die behandelingsbene kon onderskei word deur die

verbetering van longfunksie in die ALIMTA/sisplatien-been en die agteruitgang van longfunksie met verloop van tyd in die kontrole been.

Daar is slegs beperkte data beskikbaar van pasiënte met maligne pleurale mesoteliom wat met ALIMTA op sy eie of ALIMTA in kombinasie met karboplatien behandel is.

ALIMTA teen 'n dosis van 500 mg/m<sup>2</sup> is as enkelmiddel in 64 chemonaïewe pasiënte met maligne pleurale mesoteliom bestudeer. Die algehele reaksiekoers was 14,1 %.

ALIMTA teen dosisse wat gewissel het van 400 - 600 mg/m<sup>2</sup> is in 27 chemonaïewe pasiënte met maligne pleurale mesoteliom bestudeer in kombinasie met karboplatien teen dosisse wat gewissel het van AOK 4-6, wat elk een keer elke 21 dae toegedien is. Die algehele reaksiekoers was 32 %.

'n Multisentrum, willekeurige, oop-etiket Fase 3 studie van ALIMTA versus doketaksel in pasiënte met plaaslik gevorderde of metastatiese NSCLC na vorige chemoterapie het klinies beduidende mediaan oorlewingsstye van 8,3 maande vir pasiënte behandel met ALIMTA (ITT = Voorneme Om Te Behandel bevolking n = 283), en 7,9 maande vir pasiënte behandel met doketaksel (ITT n = 288), getoon.

#### Doeltreffendheid van ALIMTA vs doketaksel in NSCLC - ITT-bevolking

	ALIMTA	Doketaksel
<b>Oorlewings tyd (maande)</b>	(n = 283)	(n = 288)
* Mediaan	<b>8,3</b>	<b>7,9</b>
* 95 % BI vir mediaan	<b>(7,0 - 9,4)</b>	<b>(6,3 - 9,2)</b>
* HR		<b>0,99</b>
* 95 % BI vir HR		<b>(0,82 - 1,20)</b>
* Nie-inferioriteit p-waarde (HR)		<b>0,226</b>
* % van doketaksel se oorlewingsvoordeel wat behou is		<b>102 %</b>
* 95 % BI vir % retensie		<b>(52 - 157 %)</b>
* Nie-inferioriteit p-waarde (% retensie)		<b>0,047</b>
<b>Progressie-vrye oorlewing (maande)</b>	(n = 283)	(n = 288)
* Mediaan	2,9	2,9
* HR (95 % BI)		0,97 (0,82 - 1,16)
<b>Tyd tot Mislukking van Behandeling (TTTF - maande)</b>	(n = 283)	(n = 288)
* Mediaan	2,3	2,1
* HR (95 % BI)		0,84 (0,71 - 0,997)
<b>Reaksie (n: gekwalifiseer vir reaksie)</b>	(n = 264)	(n = 274)
* Reaksiekoers (%) (95 % BI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
* Stabiele siekte (%)	45,8	46,4

BI = betroubaarheidsinterval; HR = gevaarverhouding; ITT = voorneme om te behandel;

n = grootte van totale bevolking.

### **Farmakokinetiese eienskappe:**

Die farmakokinetika van pemetreksed na enkelmiddel-toediening, is geëvalueer by 426 kanker pasiënte met 'n verskeidenheid soliede tumore teen dosisse wat gewissel het van 0,2 tot 838 mg/m<sup>2</sup> geïnfuseer oor 'n tydperk van 10 minute. Pemetreksed het 'n ewewigstoestand volume van distribusie van 16,1 liter. *In vitro* studies dui aan dat pemetreksed ongeveer 81 % aan plasmaproteïene gebonde is. Binding is nie merkbaar deur wisselende grade van nierinkorting beïnvloed nie. Pemetreksed ondergaan beperkte hepatiese metabolisme.

Pemetreksed word hoofsaaklik in die urine uitgeskei en 70 % tot 90 % van die toegediende geneesmiddel word onveranderd in die urine binne die eerste 24 uur na toediening herwin. Die totale sistemiese opruiming van pemetreksed is 91,8 ml/min en die eliminasië halfleeftyd uit plasma is 3,5 uur by pasiënte met normale renale funksie (kreatinienopruiming van 90 ml/min). Tussen-pasiënt variabiliteit in opruiming is matig teen 19,3 %. Die totale sistemiese blootstelling (AOK) en die maksimum plasmakonsentrasie van pemetreksed neem proporsioneel met dosis toe. Die farmakokinetika van pemetreksed is konsistent oor veelvoudige behandelingsiklusse.

### **INDIKASIES:**

ALIMTA word aangedui vir die behandeling van pasiënte met maligne pleurale mesoteliom in kombinasie met sispatrien.

ALIMTA word aangedui in kombinasie met sispatriëntherapie vir die aanvanklike behandeling van pasiënte met plaaslik gevorderde of metastatiese nie-kleinsellongkanker behalwe dié met oorheersende plaveiselagtige selhistologie.

ALIMTA word aangedui as monoterapie vir die behandeling van pasiënte met plaaslik gevorderde of metastatiese adenokarsinoom van die long na vorige chemoterapie.

ALIMTA word aangedui as monoterapie vir instandhoudingsbehandeling van plaaslik gevorderde of metastatiese adenokarsinoom van die long by pasiënte wie se siekte nie gevorder het nie, onmiddellik na standaard chemoterapie.

### **KONTRA-INDIKASIES:**

ALIMTA word teenaangedui by pasiënte met bekende hipersensitiwiteit teen pemetreksed of teen enigeen van die mengmiddels.

### **WAARSKUWINGS:**

ALIMTA kan beenmurgfunksie onderdruk soos gemanifesteer deur neutropenie, trombositopenie, anemie of pansitopenie. (Sien "Nuwe-effekte en Spesiale Voorsorgmaatreëls). Miëlo-onderdrukking is gewoonlik die dosisbeperkende toksisiteit. Pasiënte moet vir miëlo-onderdrukking tydens terapie gemoniteer word en ALIMTA behoort nie aan pasiënte toegedien te word totdat die absolute neutrofieltelling (ANT) tot  $\geq 1500$  selle/mm<sup>3</sup> en die plaatjietelling tot  $\geq 100\ 000$  selle/mm<sup>3</sup> terugkeer nie. Dosisvermindering vir daaropvolgende siklusse word gegrond op laagtepunt ANT, plaatjietelling en maksimum nie-hematologiese toksisiteit wat van die vorige siklus waargeneem word. (Sien "Dosis en Gebruiksaanwysings").

In die Fase 3 mesoteliom EMPHACIS-studie is minder algehele toksisiteit en 'n vermindering in Graad 3/4 hematologiese en nie-hematologiese toksisiteite soos neutropenie,

koorsige neutropenie en infeksie met Graad 3/4 neutropenie gerapporteer toe voorbehandeling met foliensuur en vitamien B<sub>12</sub>, toegedien is. Pasiënte wat met ALIMTA behandel word, moet dus aangeraai word om foliensuur en vitamien B<sub>12</sub> as 'n profilaktiese maatreël te neem om behandelingsverwante toksisiteit te verminder. (Sien "Dosis en Gebruiksaanwysings").

Velreaksies is aangemeld by pasiënte wat nie vooraf met 'n kortikosteroïed behandel is nie. Voorbehandeling met deksametasoon of 'n ekwivalent kan die voorkoms en erns van velreaksies verminder. (Sien "Dosis en Gebruiksaanwysings").

'n Ontoereikende aantal pasiënte met kreatinienopruiming van <45 ml/min is bestudeer. Dus word die gebruik van ALIMTA by pasiënte met kreatinienopruiming van <45 ml/min nie aanbeveel nie. (Sien "Dosis en Gebruiksaanwysings").

Pasiënte met ligte tot matige renale ontoereikendheid (kreatinienopruiming van 45 - 79 ml/min) behoort die inname van nie-steroïdale anti-inflammatoriese middels (NSAIDs) met kort eliminasiel halfleeftyd vir ten minste 2 dae voor, op die dag van, of ten minste 2 dae na toediening van ALIMTA te vermy. Alle pasiënte wat vir ALIMTA-terapie geskik is, behoort die inname van NSAIDs met lang eliminasiel halfleeftyd vir ten minste 5 dae voor, op die dag van, en ten minste 2 dae na toediening van ALIMTA te vermy. (Sien "Interaksies").

Die effek van derde spasie vloeistof, soos pleurale effusie of askites, op ALIMTA is nog nie volledig gedefinieer nie. 'n Fase 2 studie van pemetreksed by 31 soliede tumor pasiënte met normale renale funksie en stabiele derde spasie vloeistof het geen verskil in pemetreksed-dosis genormaliseerde plasmakonsentrasies of opruiming vergeleke met pasiënte sonder versamelings van derde spasie vloeistof, gedemonstreer nie. Dreinerings van versamelings van derde spasie vloeistof voor pemetreksed by pasiënte met normale renale funksie behoort oorweeg te word, maar mag nie nodig wees nie.

### **INTERAKSIES:**

ALIMTA word primêr onveranderd deur die nier uitgeskei as gevolg van glomerulêre filtrasiel en tubulêre sekresie. *In vitro* studies dui aan dat ALIMTA aktief deur OAT3 (organiese anioontransporteerder-3) uitgeskei word. Gelyktydige toediening van nefrotoksiese medisyne kan vertraagde opruiming van ALIMTA veroorsaak. Gelyktydige toediening van stowwe wat tubulêr uitgeskei word (bv. probenesied), kan potensieel vertraagde opruiming van ALIMTA veroorsaak.

Alhoewel NSAIDs in matige dosisse saam met ALIMTA toegedien kan word by pasiënte met normale renale funksie (kreatinienopruiming  $\geq$  80 ml/min), behoort omsigtigheid gebruik te word wanneer NSAIDs saam met ALIMTA aan pasiënte met nierontoereikendheid (kreatinienopruiming 45 - 79 ml/min) toegedien word.

Kliniese studies het 'n afname in die opruiming van ALIMTA na gelyktydige toediening van ibuprofeen aangedui. Dit word aanbeveel dat pasiënte met ligte tot matige nierontoereikendheid die inname van NSAIDs met kort eliminasiel halfleeftyd vir ten minste 2 dae voor, op die dag van, en ten minste 2 dae na toediening van ALIMTA moet vermy.

In die afwesigheid van data oor die potensieel interaksie tussen ALIMTA en NSAIDs met langer halfleeftyd, behoort pasiënte met ligte tot matige nierontoereikendheid wat sulke NSAIDs neem, dosering vir ten minste 5 dae voor, op die dag van, en ten minste 2 dae na ALIMTA-toediening te onderbreek. Indien gelyktydige toediening van NSAIDs nodig is,

behoort pasiënte noukeurig gemoniteer te word vir toksisiteit, veral miëlo-onderdrukking en gastroïntestinale toksisiteit.

Asetielsalisiëlsuur, wat in lae tot matige dosisse (325 mg oraal elke 6 uur) toegedien word, affekteer nie die farmakokinetika van ALIMTA nie.

Die farmakokinetika van ALIMTA word nie deur gelyktydig toegediende sispлатien of karpoplátien beïnvloed nie. Op soortgelyke wyse word die farmakokinetika van totale platinum nie deur ALIMTA verander nie. Orale foliensuur- en binnespiëse vitamien B<sub>12</sub> - supplementasie affekteer nie die farmakokinetika van ALIMTA nie.

ALIMTA ondergaan beperkte hepatiese metabolisme. Resultate van *in vitro* studies met menslike mikrosome, het aangedui dat dit voorspel kan word dat ALIMTA nie klinies beduidende inhibisie van die metaboliese opruiming van medisyne wat deur CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 en CYP1A2 gemetaboliseer word, sal veroorsaak nie.

### **SWANGERSKAP EN LAKTASIE:**

#### ***Swangerskap:***

Daar is geen data oor die gebruik van ALIMTA by swanger vrouens beskikbaar nie. Dierestudies het voortplantingstoksiseit soos geboortedefekte en ander defekte in die ontwikkeling van die fetus, die verloop van gestasie en voor- en na-ontwikkeling, aangedui. Die potensiële risiko vir die mens is onbekend. Die gebruik van ALIMTA behoort dus vermy te word tydens swangerskap as gevolg van die potensiële gevaar vir die fetus. Vrouens behoort ook aangeraai te word om swangerskap te vermy terwyl hulle met ALIMTA behandel word.

#### ***Laktasie:***

Dit is nie bekend of ALIMTA in menslike melk uitgeskei word nie. Dit word dus nie aanbeveel dat borsvoeding tydens ALIMTA-terapie voorgesit moet word nie.

### **DOSIS EN GEBRUIKSAANWYSINGS:**

ALIMTA behoort alleenlik onder die toesig van 'n mediese praktisyn wat in die gebruik van antikankerchemoterapie gekwalifiseer is, toegedien te word.

#### **Die ALIMTA-oplossing moet soos volg voorberei word:**

1. Gebruik 'n geskikte aseptiese tegniek tydens die hersamestelling en verdere verdunning van ALIMTA vir intraveneuse toediening.
2. Bereken die dosis en die getal ALIMTA-flessies wat benodig word. Die flessie bevat 'n oormaat ALIMTA om aflewering van die hoeveelheid wat op die etiket aangegee word, moontlik te maak.
3. Voor toediening moet elke 500 mg flessie hersaamgestel word met 20 ml van 'n 0,9 % Natriumchloriedinspuiting, sonder preserveermiddel, wat 'n oplossing met 'n konsentrasie van ongeveer 25 mg/ml ALIMTA lewer. Voeg die 0,9 % Natriumchloriedinspuiting, sonder preserveermiddel, stadig by die flessie en draai dit versigtig in die rondte totdat die poeier volkome opgelos is.
4. **Die hersaamgestelde ALIMTA-oplossing moet verder met 0,9 % Natriumchloriedinspuiting, sonder preserveermiddel, verdun word voor intraveneuse**

infusie. Verdun die geskikte volume van die hersaamgestelde ALIMTA-oplossing verder tot 100 ml met die 0,9 % Natriumchloriedinspuiting, sonder preserveermiddel. Die sakkie behoort versigtig omgekeer te word om die oplossing te meng om 'n homogene oplossing te verkry.

5. ALIMTA bevat geen antibakteriële preserveermiddel nie. Chemiese en fisiese in-gebruik-stabiliteit is gedemonstreer vir die hersaamgestelde oplossing vir 24 uur by 25 °C. Uit 'n mikrobiologiese oogpunt gesien, behoort ALIMTA onmiddellik gebruik te word. Indien dit nie onmiddellik gebruik word nie, is die in-gebruik-opbergingsstye en toestande voor gebruik die verantwoordelikheid van die gebruiker en behoort dit gewoonlik nie langer as 24 uur by 2 – 8 °C te duur nie, tensy hersamestelling of verdunning in gekontroleerde en gevalideerde aseptiese toestande plaasgevind het.

6. ALIMTA moet visueel ondersoek word vir partikels en verkleuring voor toediening.

7. ALIMTA-oplossing behoort dan deur intraveneuse infusie oor 10 minute toegedien te word.

8. Prosedures vir die geskikte hantering en wegdoening moet toegepas word. Sorg moet uitgeoefen word met die hantering en voorbereiding van infusie-oplossings van ALIMTA. Enige ongebruikte inhoud van die flessie behoort weggedoen te word.

#### **ONVERENIGBAARHEDE:**

**ALIMTA behoort SLEGS hersaamgestel en verdun te word met 0,9 % Natriumchloriedinspuiting, sonder preserveermiddel.** (Sien instruksies vir voorbereiding hierbo). ALIMTA is verenigbaar met standaard polivinielchloried toedieningstelle en intraveneuse oplossingsakkies. ALIMTA is fisies onverenigbaar met Ringer-Laktaat-Inspuiting en Ringer-Inspuiting.

Gelyktydige toediening van ALIMTA saam met ander medisyne en verdunningsmiddels is nie bestudeer, en word dus nie aanbeveel nie.

#### ***Maligne pleurale mesoteliom:***

Gekombineerde gebruik met sisplatien:

Volwassenes: By pasiënte wat vir maligne pleurale mesoteliom behandel word, is die aanbevole dosis ALIMTA 500 mg/m<sup>2</sup> wat as 'n intraveneuse infusie oor 10 minute op die eerste dag van elke 21-dag-siklus toegedien word. Die aanbevole dosis sisplatien is 75 mg/m<sup>2</sup>, wat oor 2 uur geïnfuseer word ongeveer 30 minute na voltooiing van die ALIMTA-infusie op die eerste dag van elke 21-dag-siklus.

Pasiënte moet toepaslike hidrasie voor, en/of na ontvangs van sisplatien, ontvang.

#### ***Adenokarsinoom van die long:***

Gebruik as enkelmiddel:

Volwassenes: By pasiënte wat vir adenokarsinoom van die long behandel word, is die aanbevole dosis ALIMTA 500 mg/m<sup>2</sup> wat as 'n intraveneuse infusie oor 10 minute op die eerste dag van elke 21-dag-siklus toegedien word.

Gekombineerde gebruik met sisplatien:

Volwassenes: By pasiënte wat vir nie-kleinsellongkanker behandel word: die aanbevole dosis pemetreksed is 500 mg/m<sup>2</sup> wat as 'n intraveneuse infusie oor 10 minute op die eerste dag van elke 21-dag-siklus, toegedien word. Die aanbevole dosis sisplatin is 75 mg/m<sup>2</sup>, wat oor 2 uur geïnfuseer word ongeveer 30 minute na voltooiing van die ALIMTA-infusie op die eerste dag van elke 21-dag-siklus. Pasiënte moet toepaslike hidrasie voor en/of na ontvangs van sisplatin ontvang.

**Premedikasie regimen:**

Om die voorkoms en erns van velreaksies te verminder, behoort 'n kortikosteroïed gegee te word die dag voor, op die dag van, en die dag na ALIMTA-toediening. Die kortikosteroïed behoort ekwivalent te wees aan 4 mg deksametasoon wat oraal twee keer per dag toegedien word. (Sien “Newe-effekte en Spesiale Voorsorgmaatreëls”).

Om toksisiteit te verminder, behoort pasiënte wat met ALIMTA behandel word, ook vitamien-supplementasie te ontvang (Sien “Newe-effekte en Spesiale Voorsorgmaatreëls”). Pasiënte moet orale foliensuur of 'n multivitamien wat foliensuur bevat (350 tot 1000 mkg) op 'n daaglikse basis neem. Ten minste 5 daaglikse dosisse foliensuur moet gedurende die 7 dae voor die eerste dosis ALIMTA geneem word en dosering behoort voortgesit te word vir die volle terapiekursus en vir 21 dae na die laaste dosis ALIMTA. Pasiënte moet ook 'n binnespieerse inspuiting van vitamien B<sub>12</sub> (1000 mkg) ontvang in die week voor die eerste dosis ALIMTA en elke 3 siklusse daarna.

**Monitering:**

Pasiënte wat ALIMTA ontvang, behoort voor elke dosis gemoniteer te word met 'n vol bloedtelling, insluitend 'n differensiële en 'n plaatjietelling. Periodieke bloedchemietoetse behoort versamel te word om renale en hepatiese funksie te evalueer. Die Absolute Neutrofieltelling (ANT) behoort ≥ 1500 selle/mm<sup>3</sup> en plaatjies behoort ≥ 100 000 selle/mm<sup>3</sup> te wees voor die begin van elke siklus.

**Dosisaanpassings:**

Dosisaanpassings aan die begin van 'n volgende siklus behoort gegrond te word op laagtepunt hematologiese tellings of maksimum nie-hematologiese toksisiteit van die voorafgaande terapiesiklus. Behandeling mag vertraag word om voldoende tyd vir herstel toe te laat. Na herstel, mag pasiënte weer behandel word deur van die riglyne in Tabelle 1, 2 en 3, gebruik te maak, wat van toepassing is op ALIMTA wat as 'n enkelmiddel of in kombinasie met sisplatin gebruik word.

<b>TABEL 1: DOSISMODIFIKASIE TABEL VIR ALIMTA (AS ENKELMIDDEL OF IN KOMBINASIE) EN SISPLATIEN: HEMATOLOGIESE TOKSISITEITE</b>	
Laagtepunt ANT < 500/mm <sup>3</sup> en laagtepunt plaatjies ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75 % van die vorige dosis ALIMTA en sisplatin
Laagtepunt plaatjies ≤ 50 000/mm <sup>3</sup> sonder bloeding ongeag laagtepunt ANT	50 % van die vorige dosis ALIMTA en sisplatin
Laagtepunt plaatjies ≤ 50 000/mm <sup>3</sup> met bloeding <sup>a</sup> ongeag laagtepunt ANT	50 % van die vorige dosis ALIMTA en sisplatin

<sup>a</sup> Hierdie kriteria stem ooreen met die Nasionale Kanker Instituut (NCI) se Algemene Toksisiteit Kriteria(CTC)\_weergawe 2.0 (NCI 1998) definisie van ≥ CTC Graad 2 bloeding.

Indien pasiënte nie-hematologiese toksisiteit (neurotoksisiteit uitgesluit) ≥ Graad 3 ontwikkel, behoort behandeling weerhou te word tot resoluie tot minder as, of gelyk aan die

pasiënt se pre-terapie waarde, plaasgevind het. Behandeling behoort dan voortgesit te word volgens die riglyne in Tabel 2.

<b>TABEL 2: DOSISMODIFIKASIE TABEL VIR ALIMTA (AS ENKELMIDDEL OF IN KOMBINASIE) EN SISPLATIEN: NIE-HEMATOLOGIESE TOKSISITEITE</b> <sup>a, b</sup>		
	<b>Dosis ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis sisplatiën (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Enige Graad 3 of 4 toksisiteite behalwe mukositis	75 % van die vorige dosis	75 % van die vorige dosis
Enige diarree wat hospitalisasie nodig het (ongegag die graad) of Graad 3 of 4 diarree	75 % van die vorige dosis	75 % van die vorige dosis
Graad 3 of 4 mukositis	50 % van die vorige dosis	100 % van die vorige dosis

<sup>a</sup> Nasionale Kanker Instituut se Algemene Toksisiteit Kriteria (CTC)

<sup>b</sup> Neurotoksisiteit uitgesluit

In 'n geval van neurotoksisiteit, word die aanbevole dosisaanpassing vir ALIMTA en sisplatiën aangedui in Tabel 3: Pasiënte behoort terapie te staak indien Graad 3 of 4 neurotoksisiteit waargeneem word.

<b>TABEL 3: DOSISMODIFIKASIE TABEL VIR ALIMTA (AS ENKELMIDDEL OF IN KOMBINASIE) EN SISPLATIEN: NEUROTOKSISITEIT</b>		
<b>CTC* Graad</b>	<b>Dosis ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis Sisplatiën (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0-1	100 % van die vorige dosis	100 % van die vorige dosis
2	100 % van die vorige dosis	50 % van die vorige dosis

\* Algemene Toksisiteit Kriteria (CTC)

Behandeling met ALIMTA behoort gestaak te word indien 'n pasiënt enige hematologiese of nie-hematologiese Graad 3 of 4 toksisiteit na twee dosisvermindings ondervind of onmiddellik indien Graad 3 of 4 neurotoksisiteit waargeneem word.

*Bejaardes:* In kliniese studies was daar geen aanduiding dat pasiënte van 65 jaar of ouer aan 'n verhoogde risiko van nadelige reaksies vergeleke met pasiënte jonger as 65 jaar, blootgestel word nie. Geen dosisvermindings, behalwe dié wat vir alle pasiënte aanbeveel word, is nodig nie.

*Pediatrie:* ALIMTA word nie vir gebruik by pasiënte jonger as 18 jaar aanbeveel nie, omdat veiligheid en doeltreffendheid nie by hierdie groep pasiënte vasgestel is nie.

*Pasiënte met renale inkorting* (Standaard Cockcroft en Gault formule of Glomerulêre Filtrasietempo gemeet deur Tc99m-DPTA-serumopruimingsmetode): ALIMTA word primêr onveranderd deur renale uitskeiding geëlimineer. In kliniese studies het pasiënte met kreatinienopruiming van  $\geq 45$  ml/min geen dosisaanpassings, behalwe dié wat vir alle

pasiënte aanbeveel word, nodig gehad nie. Daar is onvoldoende data beskikbaar oor die gebruik van ALIMTA by pasiënte met kreatinienopruiming onder 45 ml/min; dus word die gebruik van ALIMTA nie aanbeveel nie. (Sien “Nuwe-effekte en Spesiale Voorsorgmaatreëls”).

*Pasiënte met hepatiese inkorting:* Geen verwantskappe tussen AST (SGOT), ALT (SGPT), of totale bilirubien en ALIMTA-farmakokinetika is geïdentifiseer nie, maar pasiënte met hepatiese inkorting soos bilirubien > 1,5 keer die boonste limiet van normaal en/of transaminases > 3,0 keer die boonste limiet van normaal (hepatiese metastases afwesig), of > 5,0 keer die boonste limiet van normaal (hepatiese metastases teenwoordig), is nie spesifiek bestudeer nie.

## NEWE-EFFEKTE EN SPESIALE VOORSORGMAATREËLS:

### *Effek op die vermoë om te bestuur en masjiene te gebruik:*

Geen studies oor effekte op die vermoë om te bestuur en masjiene te gebruik, is uitgevoer nie. Daar is egter aangemeld dat ALIMTA moegheid mag veroorsaak. Pasiënte moet dus teen bestuur of die gebruik van masjiene, gewaarsku word.

### *Nuwe-effekte:*

#### **Kliniese studiedata:**

#### **In kombinasie met sisplatien (MPM):**

Onderstaande tabel verskaf die frekwensie en erns van ongewenste effekte wat aangemeld is by >5 % van 168 pasiënte met mesoteliom wat willekeurig ingedeel is om sisplatien en ALIMTA te ontvang en 163 pasiënte met mesoteliom wat willekeurig ingedeel is om enkelmiddel sisplatien te ontvang. In beide behandelingsbene is hierdie chemonäewe pasiënte volledig gesuplementeer met foliensuur en vitamien B<sub>12</sub>.

**TABEL 4**

Sisteem- Orgaankla s	Frekwensie	Insident*	ALIMTA/ sisplatien		Sisplatien	
			(n = 168)		(n = 163)	
			Alle Grade Toksisi- teit (%)	Grade 3-4 Toksisi- teit (%)	Alle Grade Toksisi- teit (%)	Grade 3-4 Toksisi- teit (%)
Bloed- en limfatiese sisteem- versteur- ings	Baie alge- meen	Neutrofiele/ granulosiete verminder	56,0	23,2	13,5	3,1
		Leukosiete verminder	53,0	14,9	16,6	0,6

		Hemoglobien verminder	26,2	4,2	10,4	0,0
		Plaatjies verminder	23,2	5,4	8,6	0,0
Oogversteurings	Algemeen	Konjunktivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Gastro-intestinale versteurings	Baie algemeen	Naarheid	82,1	11,9	76,7	5,5
		Braking	56,5	10,7	49,7	4,3
		Stomatitis/ faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Anoreksie	20,2	1,2	14,1	0,6
		Diarree	16,7	3,6	8,0	0,0
	Algemeen	Dispepsie	5,4	0,6	0,6	0,0
Algemene versteurings	Baie algemeen	Moegheid	47,6	10,1	42,3	9,2
Metabolisme en voedingversteurings	Algemeen	Dehidrasie	6,5	4,2	0,6	0,6
Senu-sisteamversteurings	Baie algemeen	Sensoriese Neuropatie	10,1	0,0	9,8	0,6
	Algemeen	Disgeusie	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Renale versteurings	Baie algemeen	Serumkreatinienverhoging	10,7	0,6	9,8	1,2
		Kreatinienopruiming verminder**	16,1	0,6	17,8	1,8
Vel- en onderhuidse weefselversteurings	Baie algemeen	Veluitslag	16,1	0,6	4,9	0,0
		Alopesie	11,3	0,0***	5,5	0,0***

\* Verwys na Nasionale Kanker Instituut CTC (weergawe 2.0) vir elke graad van toksisiteit behalwe vir die term ‘kreatinienopruiming verminder\*\*’ wat van die CTC-term “renaal /genito-urinêr - ander” afgelei word.

Baie algemeen:  $\geq 10\%$

Algemeen:  $>5\%$  en  $<10\%$

(Vir die doel van hierdie tabel is 'n afsnypunt van 5 % gebruik vir insluiting van alle insidente waar die beriggewer 'n moontlike verwantskap met ALIMTA en sisplatien oorweeg het).  
 \*\*\* Volgens NCI CTC (weergawe 2.0) behoort disgeusie en alopesie slegs as graad 1 of 2 gerapporteer te word.

Klinies relevante toksisiteit wat aangemeld is by  $\geq 1\%$  en  $\leq 5\%$  (algemeen) van alle pasiënte wat willekeurig toegeken is om sisplatien en ALIMTA te ontvang, sluit verhoogde AST, ALT en GGT, infeksie, koorsige neutropenie, nierversaking, borspyn, pireksie en urtikarie in.

Klinies relevante toksisiteit wat aangemeld is by  $<1\%$  (ongewoon) van die pasiënte wat willekeurig toegeken is om sisplatien en ALIMTA te ontvang, sluit disritmie en motor-neuropatie in.

### **In kombinasie met sisplatien (NSCLC):**

Die onderstaande tabel verskaf die frekwensie en erns van ongewenste effekte wat as moontlik verwant aan studiemedisynie beskou is en wat aangemeld is by  $> 5\%$  van 839 pasiënte met NSCLC wat willekeurig ingedeel is vir die studie en sisplatien en pemetreksed ontvang het en 830 pasiënte met NSCLC wat willekeurig ingedeel is vir die studie en sisplatien en gemsitabien ontvang het. Alle pasiënte het studietoerapie as aanvanklike behandeling vir plaaslik gevorderde of metastatiese NSCLC ontvang en pasiënte in beide behandelingsgroepe is volledig gesupplementeer met foliensuur en vitamien B12.

**TABEL 5**

Sisteem- Orgaanklas	Frekwensie	Insident*	Pemetreksed/ sisplatien (N = 839)		Gemsitabien/ sisplatien (N = 830)	
			Alle Grade Toksisi- teit (%)	Grade 3-4 Toksisi- teit (%)	Alle Grade Toksisi- teit (%)	Grade 3-4 Toksisi- teit (%)
Bloed- en limfatiese sisteem- versteurings	Baie Alge- meen	Hemoglobien	33.0	5.6	45.7	9.9
		Neutrofiele/ granulosiete	29.0	15.1	38.4	26.7
		Leukosiete	17.8	4.8	20.6	7.6
		Plaatjies	10.1	4.1	26.6	12.7

Gastro-intestinale versteurings	Baie Algemeen	Naarheid	56.1	7.2	53.4	3.9
		Braking	39.7	6.1	35.5	6.1
		Anoreksie	26.6	2.4	24.2	0.7
		Hardlywigheid	21.0	0.8	19.5	0.4
		Stomatitis/ faringitis	13.5	0.8	12.4	0.1
		Diarree sonder kolostomie	12.4	1.3	12.8	1.6
	Algemeen	Dispepsie/ sooibrand	5.2	0.1	5.9	0.0
Algemene versteurings en toestande by die toedieningsplek	Baie Algemeen	Moegheid	42.7	6.7	44.9	4.9
Senu-sisteem-versteurings	Algemeen	Neuropatie-sensories	8.5	0,0	12.4	0,6
		Smaakversteuring	8.1	0,0**	8.9	0,0**
Renale en urinêre versteurings	Baie Algemeen	Kreatinien	10.1	0.8	6.9	0.5
Vel- en onderhuidse weefsel-versteurings	Baie Algemeen	Alopesie	11.9	0**	21.4	0.5**
		Algemeen	Veluitslag/ afskilfering	6.6	0.1	8

\* Verwys na NCI CTC Kriteria (weergawe 2.0) vir elke Graad van Toksiteit.

\*\* Volgens NCI CTC Kriteria (weergawe 2.0) behoort smaakversteuring en alopesie slegs as Graad 1 of 2 gerapporteer te word.

Baie algemeen:  $\geq 10\%$ ; Algemeen:  $>5\%$  en  $<10\%$  (vir die doel van hierdie tabel is 'n afsnypunt van  $5\%$  gebruik vir insluiting van alle insidente waar die beriggewer 'n moontlike verwantskap met ALIMTA en sisplatin oorweeg het).

Klinies relevante toksiteit wat aangemeld is by  $\geq 1\%$  en  $\leq 5\%$  (algemeen) van die pasiënte wat willekeurig toegeken is om sisplatin en ALIMTA te ontvang, sluit in: AST verhoging, ALT verhoging, infeksie, koorsige neutropenie, nierversaking, pireksie, dehidrasie, konjunktivitis, en afname in kreatinienopruiming.

Klinies relevante toksisiteit wat aangemeld is by <1 % (ongewoon) van die pasiënte wat willekeurig toegeken is om sisplatin en ALIMTA te ontvang, sluit GGT toename, borspyn, aritmie, en motor-neuropatie in.

### Enkelmiddel ALIMTA na vorige chemoterapie:

Die onderstaande tabel verskaf die frekwensie en erns van ongewenste effekte wat aangemeld is by >5 % van 265 pasiënte wat willekeurig ingedeel is om enkelmiddel ALIMTA met foliensuur- en vitamien B12-supplementasie te ontvang, en 276 pasiënte wat willekeurig ingedeel is om enkelmiddel doketaksel te ontvang. Alle pasiënte is gediagnoseer met plaaslik gevorderde metastatiese nie-kleinsellongkanker en het vorige chemoterapie ontvang.

**TABEL 6**

Sisteem- Orgaanklas	Frekwensie	Insident*	ALIMTA		Doketaksel	
			(n = 265)		(n = 276)	
			Alle Grade Toksisi- teit (%)	Grade 3-4 Toksisi- teit (%)	Alle Grade Toksisi- teit (%)	Grade 3-4 Toksisi- teit (%)
Bloed- en limfatiese sisteem- versteurings	Baie alge- meen	Verminderde hemoglobien	19,2	4,2	22,1	4,3
		Verminderde leukosiete	12,1	4,2	34,1	27,2
		Verminderde neutrofiele/ granulosiete	10,9	5,3	45,3	40,2
	Alge- meen	Verminderde plaatjies	8,3	1,9	1,1	0,4
Gastro- intestinale versteurings	Baie alge- meen	Naarheid	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anoreksie	21,9	1,9	23,9	2,5
		Braking	16,2	1,5	12,0	1,1
		Stomatitis/ faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
		Diarree	12,8	0,4	24,3	2,5
	Alge- meen	Hardlywigheid	5,7	0,0	4,0	0,0
		AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Algemene versteurings	Baie alge- meen	Moegheid	34,0	5,3	35,9	5,4

	Algemeen	Koors	8,3	0,0	7,6	0,0
Hepato-biliêre versteurings	Algemeen	ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
Vel- en onder-huidse weefsel-versteurings	Baie algemeen	Veluitslag/afskilfering	14,0	0,0	6,2	0,0
	Algemeen	Pruritus	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopesie	6,4	0,4**	37,7	2,2**

\* Verwys na Nasionale Kanker Instituut CTC (weergawe 2.0) vir elke graad van toksisiteit.

\*\* Volgens NCI CTC (weergawe 2.0) behoort alopesie slegs as Graad 1 of 2 gerapporteer te word.

Baie algemeen:  $\geq 10\%$

Algemeen:  $>5\%$  en  $<10\%$

(Vir die doel van hierdie tabel is 'n afsnypunt van  $5\%$  gebruik vir insluiting van alle insidente waar die beriggewer 'n moontlike verwantskap met ALIMTA oorweeg het).

Klinies relevante CTC-toksisiteite wat aangemeld is by  $\geq 1\%$  en  $\leq 5\%$  (algemeen) van die pasiënte wat willekeurig toegeken is om ALIMTA te ontvang, sluit sensoriese neuropatie, motor-neuropatie, abdominale pyn, verhoogde kreatinien, koorsige neutropenie, infeksie sonder neutropenie, allergiese reaksie/ hipersensitiwiteit en erythema multiforme, in.

Klinies relevante CTC-toksisiteit wat aangemeld is by  $<1\%$  (ongewoon) van die pasiënte wat willekeurig toegeken is om ALIMTA te ontvang, sluit supraventrikulêre disritmieë in.

Klinies relevante Graad 3 en Graad 4 laboratorium-toksisiteite was soortgelyk tussen geïntegreerde Fase 2 resultate van drie enkelmiddel Alimta-studies ( $n = 164$ ) en die Fase 3 enkelmiddel ALIMTA-studie wat hierbo beskryf is, met die uitsondering van neutropenie ( $12,8\%$  versus  $5,3\%$ , onderskeidelik) en verhoging van alanientransaminase ( $15,2\%$  versus  $1,9\%$ , onderskeidelik). Hierdie verskille was waarskynlik die gevolg van die verskille in die pasiëntbevolking, omdat die Fase 2 studies beide chemonäiewe en swaar vooraf-behandelde borskanker pasiënte met vooraf-bestaande lewermetastases en/of abnormale basislyn lewerfunksietoetse, ingesluit het.

### **Enkelmiddel pemtreksed vir onderhoudsbehandeling van adenokarsinoom van die long:**

Die onderstaande tabel verskaf die frekwensie en erns van ongewenste effekte wat as moontlik verwant aan studiegeneesmiddel beskou is wat aangemeld is by  $> 5\%$  van 441 pasiënte wat willekeurig ingedeel is om enkelmiddel pemtreksed te ontvang, en 222 pasiënte wat willekeurig ingedeel is om plasebo te ontvang. Alle pasiënte is gediagnoseer met Stadium IIIB of 4 NSCLC en het vorige platinum-351-gebaseerde chemoterapie ontvang. Pasiënte in beide bene van die studie is volledig gesupplementeer met foliensuur en vitamien B<sub>12</sub>.

**Tabel 7**

Sisteen- Orgaanklas	Frekwensie	Insident*	Pemetreksed (N = 441)		Plasebo (N = 222)	
			Alle Grade Toksisi- teit (%)	Grade 3-4 Toksisi- teit (%)	Alle Grade Toksisi- teit (%)	Grade 3-4 Toksisi- teit (%)
Bloed- en Limfatiëse Versteurings	Baie Algemeen	Hemoglobien	15,2	2,7	5,4	0,5
	Algemeen	Leukosiete	6,1	1,6	1,4	0,5
		Neutrofiele	5,9	2,9	0,0	0,0
Gastro- intestinale versteurings	Baie algemeen	Naarheid	18,8	0,9	5,4	0,5
		Anoreksie	18,6	1,8	5,0	0,0
	Algemeen	Braking	8,6	0,2	1,4	0,0
		Mukositis/ stomatitis	7,0	0,7	1,8	0,0
		Diarree	5,2	0,5	2,7	0,0
Algemeen	Baie Algemeen	Moegheid	24,5	5,0	10,4	0,5
Hepato- biliëre versteurings	Algemeen	ALT (SGPT)	9,5	0,2	3,6	0,0
		AST (SGOT)	8,2	0,0	3,6	0,0
Infeksies en infestasies	Algemeen	Infeksie	5,2	1,6	1,8	0,0
Vel- en onder- huidse weefsel- versteurings	Baie Algemeen	Veluitslag/ Afskilfering	10,0	0,0	3,2	0,0
Senu- sisteen- Versteurings	Algemeen	Sensoriese Neuropatie	8,8	0,7	4,1	0,0

Verwys na NCI CTCAE Kriteria (weergawe 3.0) vir elke Graad van toksisiteit.

Baie algemeen: >10 %; Algemeen: >5 % en <10 % (vir die doel van hierdie tabel is 'n afsnypunt van 5 % gebruik vir insluiting van alle insidente waar die beriggewer 'n moontlike verwantskap met ALIMTA oorweeg het).

Klinies relevante CTC-toksisiteit van enige graad wat aangemeld is by  $\geq 1\%$  en  $\leq 5\%$  (algemeen) van die pasiënte wat willekeurig toegeken is om ALIMTA te ontvang, sluit in: verminderde plaatjies, verminderde kreatinienopruiming, hardlywigheid, edeem, alopesie, verhoogde kreatinien, pruritus/ jeuk, koors (in die afwesigheid van neutropenie), siekte van die oppervlak van die oog (insluitend konjunktivitis), verhoogde lakrimasie, en verminderde glomerulêre filtrasietyempo.

Klinies relevante CTC-toksisiteit wat aangemeld is by  $<1\%$  (ongewoon) van die pasiënte wat willekeurig toegeken is om ALIMTA te ontvang, sluit in: koorsige neutropenie, allergiese reaksie/ hipersensitiwiteit, motor-neuropatie, erythema multiforme, nierversaking en supraventrikulêre disritmie.

**Addisionele Kliniese Studiedata:**

In kliniese studies het sepsis wat in sommige gevalle noodlottig was, by ongeveer  $1\%$  van die pasiënte voorgekom.

**Nabemarkingdata:**

*Gastroïntestinaal:* Seldsame gevalle van kolitis is aangemeld by pasiënte wat met Alimta behandel is.

*Algemene versteurings en toestande by die toedieningsplek:* Seldsame gevalle van edeem is aangemeld by pasiënte wat met Alimta behandel is.

*Respiratories:* Seldsame gevalle van interstisiële pneumonitis is aangemeld by pasiënte wat met ALIMTA behandel is.

*Besering, vergiftiging en prosedurele komplikasies:* Seldsame gevalle van bestraling herroeping is aangemeld by pasiënte wat vantevore radioterapie ontvang het.

*Vel:* Seldsame gevalle van bulleuse toestande is aangemeld, insluitend Stevens-Johnson-sindroom en toksiese epidermale nekrolise wat in sommige gevalle noodlottig was.

**BEKENDE SIMPTOME VAN OORDOSERING EN BESONDERHEDE VAN DIE BEHANDELING DAARVAN:**

Gerapporteerde simptome van oordosering sluit neutropenie, anemie, trombositopenie en veluitslag, in. Die verwagte komplikasies van oordosis sluit beenmurgonderdrukking soos gemanifesteer deur neutropenie, trombositopenie en anemie, in. Daarbenewens, mag infeksie met of sonder koors, diarree en mukositis, waargeneem word. In geval van vermoede oordosis, behoort pasiënte gemoniteer te word deur middel van bloedtellings en behoort hulle ondersteunende terapie soos nodig te ontvang. Die gebruik van leukovorin in die hantering van ALIMTA-oordosis behoort oorweeg te word.

**IDENTIFIKASIE:**

‘n Wit tot ligte geel óf groen-geel geliofiliseerde vaste stof in ‘n 50 ml Tipe 1 helder, glasflessie, wat met ‘n grys broombutiel rubberprop gesluit en met ‘n aluminiumseël met ‘n polipropileen opknipdoppie verseël word.

**AANBIEDING:**

Enkel-flessie verpakkings.

**BEWARINGSINSTRUKSIES:**

Bewaar by kamertemperatuur onder 25 °C. Hou buite bereik van kinders.

**REGISTRASIENOMMER:**

39/26/0028

**NAAM EN BESIGHEIDSADRES VAN DIE HOUER VAN DIE  
REGISTRASIESERTIFIKAAT:**

Eli Lilly (SA) (Edms) Bpk

Petuniastraat 1

BRYANSTON 2021

Suid-Afrika

**DATUM VAN PUBLIKASIE VAN DIE VOUBILJET:**

07 Desember 2012