

אוגוסט 2020

רופא/ה נכבד/ה

רוקח/ת נכבד/ה

חברת לילי מבקשת להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשירים Alimta 500mg ו-Alimta 100mg עודכנו.

טקסט שהתווסף מסומן באדום, החמרות מסומנות בצהוב וטקסט שהוסר מסומן בכחול.

העלון המעודכנים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום:

אלי לילי ישראל בע"מ, השיזף 4, רעננה, טל': 09-9606234

בברכה

רון שוורץ

רוקח ממונה



אלימטה אבקה להכנת תמיסה לעירוי – Alimta powder for solution for infusion

Each Alimta 100mg vial contains 100 mg of pemetrexed (as pemetrexed disodium)

Each Alimta 500mg vial contains 500 mg of pemetrexed (as pemetrexed disodium)

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Malignant pleural mesothelioma

ALIMTA in combination with cisplatin is indicated for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma whose disease is unresectable or who are otherwise not candidates for curatable surgery.

Non-small cell lung cancer:

ALIMTA in combination with cisplatin is indicated for the first line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology (see section 5.1).

ALIMTA is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology in patients whose disease has not progressed immediately following platinum-based chemotherapy (see section 5.1).

ALIMTA is indicated as monotherapy for the second line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology (see section 5.1).

העדכונים העיקריים בעלון לרופא הינם:

4.2 Posology and method of administration

Method of administration:

ALIMTA is for intravenous use. ALIMTA should be administered as an intravenous infusion over 10 minutes on the first day of each 21-day cycle.

For ~~Pre~~cautions to be taken before handling or administering ALIMTA, ~~see section 6.6.~~

~~ALIMTA should be administered as an intravenous infusion over 10 minutes on the first day of each 21-day cycle. For~~and for instructions on reconstitution and dilution of ALIMTA before administration, see section 6.6.

...

4.4 Special warnings and precautions for use

ALIMTA 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial, that is to say essentially, ~~i.e.~~ essentially 'sodium-free'.

ALIMTA 500 mg powder for concentrate for solution for infusion

This medicinal product contains 54 mg sodium per vial, equivalent to 2,7 % of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

~~This medicinal product contains approximately 54 mg of sodium per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.~~

4.8 Undesirable effects

Tabulated list of adverse reactions

The table 4 lists the adverse drug events regardless of causality associated with pemetrexed used either as a monotherapy treatment or in combination with cisplatin from the pivotal registration studies (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN and PARAMOUNT) and from the post marketing period.



ADRs are listed by MedDRA body system organ class. The following convention has been used for classification of frequency: very common: $\geq 1/10$; common: $\geq 1/100$ to $< 1/10$; uncommon: $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; rare: $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$; very rare: $< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

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 pemetrexed 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 B₁₂.

Frequency estimate: Very common ($\geq 1/10$), Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), Very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Frequency	Event*	Pemetrexed/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
Leukocytes decreased	53.0	14.9	16.6		0.6	
Haemoglobin decreased	26.2	4.2	10.4		0.0	
Platelets decreased	23.2	5.4	8.6		0.0	
Metabolism and nutrition disorders	Common	Dehydration	6.5	4.2	0.6	0.6
Nervous system disorders	Very common	Neuropathy- Sensory	10.1	0.0	9.8	0.6
	Common	Taste disturbance	7.7	0.0***	6.1	0.0***

Eye disorders	Common	Conjunctivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea	16.7	3.6	8.0	0.0
		Vomiting	56.5	10.7	49.7	4.3
		Stomatitis/ Pharyngitis	23.2	3.0	6.1	0.0
		Nausea	82.1	11.9	76.7	5.5
		Anorexia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Constipation	11.9	0.6	7.4	0.6
	Common	Dyspepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
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***
Renal and urinary disorders	Very common	Creatinine elevation	10.7	0.6	9.8	1.2
		Creatinine clearance decreased**	16.1	0.6	17.8	1.8
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	47.6	10.1	42.3	9.2

*Refer to National Cancer Institute CTC version 2 for each grade of toxicity except the term "creatinine clearance decreased"

** which is derived from the term "renal/genitourinary other".

*** According to National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), taste disturbance and alopecia should only be reported as Grade 1 or 2.

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 pemetrexed and cisplatin.

Clinically relevant CTC toxicities that were reported in $\geq 1\%$ and $\leq 5\%$ of the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and pemetrexed include: renal failure, infection, pyrexia, febrile neutropenia, increased AST, ALT, and GGT, urticaria and chest pain.

Clinically relevant CTC toxicities that were reported in $< 1\%$ of the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and pemetrexed include arrhythmia and motor neuropathy.

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 pemetrexed with folic acid and vitamin B₁₂ supplementation and 276 patients randomly assigned to receive single agent docetaxel. All patients were diagnosed with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer and received prior chemotherapy.

System-organ class	Frequency	Event*	Pemetrexed N=265		Docetaxel N=276	
			All-grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)	All-Grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very Common	Neutrophils/Granulocytes decreased	10.9	5.3	45.3	40.2
		Leukocytes decreased	12.1	4.2	34.1	27.2
		Haemoglobin decreased	19.2	4.2	22.1	4.3
	Common	Platelets decreased	8.3	1.9	1.1	0.4
Gastrointestinal disorders	Very Common	Diarrhoea	12.8	0.4	24.3	2.5
		Vomiting	16.2	1.5	12.0	1.1

		Stomatitis/ Pharyngitis	14.7	1.1	17.4	1.1
		Nausea	30.9	2.6	16.7	1.8
		Anorexia	21.9	1.9	23.9	2.5
	Common	Constipation	5.7	0.0	4.0	0.0
Hepatobiliary disorders	Common	SGPT (ALT) elevation	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST) elevation	6.8	1.1	0.7	0.0
Skin and sub- cutaneous tissue 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**
General disorders and administration site conditions	Very Common	Fatigue	34.0	5.3	35.9	5.4
	Common	Fever	8.3	0.0	7.6	0.0

*Refer to National Cancer Institute CTC version 2 for each grade of toxicity.

—**According to National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), alopecia should only be reported as Grade 1 or 2.

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 pemetrexed.

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

Clinically relevant CTC toxicities that were reported in $< 1\%$ of the patients that were randomly assigned to pemetrexed include supraventricular arrhythmias.



Clinically relevant Grade 3 and Grade 4 laboratory toxicities were similar between integrated Phase 2 results from three single agent pemetrexed studies (N = 164) and the Phase 3 single agent pemetrexed study described above, with the exception of neutropenia (12.8% versus 5.3%, respectively) and alanine aminotransferase 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.

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects considered possibly related to study drug that have been reported in >5% of 839 patients with NSCLC who were randomized to receive cisplatin and pemetrexed and 830 patients with NSCLC who were randomized to receive 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 B₁₂.

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	Hemoglobin decreased	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		Neutrophils/ Granulocytes decreased	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		Leukocytes Decreased	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		Platelets Decreased	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
Nervous system disorders	Common	Neuropathy-sensory	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Taste disturbance	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		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
		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
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Alopecia	11.9*	0***	21.4*	0.5***
	Common	Rash/desquamation	6.6	0.1	8.0	0.5
Renal and urinary disorders	Very common	Creatinine elevation	10.1*	0.8	6.9*	0.5
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	42.7	6.7	44.9	4.9

—*P values <0.05 comparing pemetrexed/cisplatin to gemcitabine/cisplatin, using Fisher-Exact test.

—**Refer to National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) for each Grade of Toxicity.

—***According to National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), taste disturbance and alopecia should only be reported as Grade 1 or 2.



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 pemetrexed and cisplatin.

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

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

Clinically relevant toxicities with respect to gender were similar to the overall population in patients receiving pemetrexed plus cisplatin.

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects considered possibly related to study drug that have been reported in $> 5\%$ of 800 patients randomly assigned to receive single agent pemetrexed and 402 patients randomly assigned to receive placebo in the single agent pemetrexed maintenance (JMEN: N= 663) and continuation pemetrexed maintenance (PARAMOUNT: N=539) studies. All patients were diagnosed with Stage IIIB or IV NSCLC and had received prior platinum based chemotherapy. Patients in both study arms were fully supplemented with folic acid and vitamin B₁₂.

System-organ class	Frequency*	Event**	Pemetrexed*** (N=800)		Placebo*** (N=402)	
			All-grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)	All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Hemoglobin decreased	18.0	4.5	5.2	0.5
	Common	Leukoocytes decreased	5.8	1.9	0.7	0.2
		Neutrophils decreased	8.4	4.4	0.2	0.0
Nervous system disorders	Common	Neuropathy-sensory	7.4	0.6	5.0	0.2
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea	17.3	0.8	4.0	0.2
		Anorexia	12.8	1.1	3.2	0.0
	Common	Vomiting	8.4	0.3	1.5	0.0
		Mucositis/stomatitis	6.8	0.8	1.7	0.0
Hepatobiliary disorders	Common	ALT (SGPT) elevation	6.5	0.1	2.2	0.0
		AST (SGOT) elevation	5.9	0.0	1.7	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash/desquamation	8.1	0.1	3.7	0.0
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	24.1	5.3	10.9	0.7
	Common	Pain	7.6	0.9	4.5	0.0
		Edema	5.6	0.0	1.5	0.0
Renal Disorder	Common	Renal disorder****	7.6	0.9	1.7	0.0

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serum glutamic oxaloacetic aminotransferase; SGPT = serum glutamic pyruvic aminotransferase.

*—Definition of frequency terms: Very common $\geq 10\%$; Common $> 5\%$ and $< 10\%$. For the purpose of this table, a cutoff of 5% was used for inclusion of all events where the reporter considered a possible relationship to pemetrexed.

**—Refer to NCI CTCAE Criteria (Version 3.0; NCI 2003) for each grade of toxicity. The reporting rates shown are according to CTCAE version 3.0.

***—Integrated adverse reactions table combines the results of the JMEN pemetrexed maintenance (N=663) and PARAMOUNT continuation pemetrexed maintenance (N=539) studies.

*** Combined term includes increased serum/blood creatinine, decreased glomerular filtration rate, renal failure and renal/genitourinary other.

Clinically relevant CTC toxicity of any grade that was reported in $\geq 1\%$ and $\leq 5\%$ of the patients that were randomly assigned to pemetrexed include: febrile neutropenia, infection, decreased platelets, diarrhoea, constipation, alopecia, pruritis/itching, fever (in the absence of neutropenia), ocular surface disease (including conjunctivitis), increased lacrimation, dizziness and motor neuropathy.

Clinically relevant CTC toxicity that was reported in $< 1\%$ of the patients that were randomly assigned to pemetrexed include: allergic reaction/hypersensitivity, erythema multiforme, supraventricular arrhythmia and pulmonary embolism.

Safety was assessed for patients who were randomised to receive pemetrexed (N=800). The incidence of adverse reactions was evaluated for patients who received ≤ 6 cycles of pemetrexed maintenance (N=519), and compared to patients who received > 6 cycles of pemetrexed (N=281). Increases in adverse reactions (all grades) were observed with longer exposure; A significant increase in the incidence of possibly study drug related Grade 3/4 neutropenia was observed with longer exposure to pemetrexed (≤ 6 cycles: 3.3%, > 6 cycles: 6.4%: p=0.046). No statistically significant differences in any other individual Grade 3/4/5 adverse reactions were seen with longer exposure.

Serious cardiovascular and cerebrovascular events, including myocardial infarction, angina pectoris, cerebrovascular accident and transient ischaemic attack have been uncommonly reported during clinical studies with pemetrexed, usually when given in combination with another cytotoxic agent. Most of the patients in whom these events have been observed had pre-existing cardiovascular risk factors.

Rare cases of hepatitis, potentially serious, have been reported during clinical studies with pemetrexed.

Pancytopenia has been uncommonly reported during clinical trials with pemetrexed.

In clinical trials, cases of colitis (including intestinal and rectal bleeding, sometimes fatal, intestinal perforation, intestinal necrosis and typhlitis) have been reported uncommonly in patients treated with pemetrexed.

In clinical trials, cases of interstitial pneumonitis with respiratory insufficiency, sometimes fatal, have been reported uncommonly in patients treated with pemetrexed.

Uncommon cases of oedema have been reported in patients treated with pemetrexed.

Oesophagitis/ radiation oesophagitis has been uncommonly reported during clinical trials with pemetrexed.

Sepsis, sometimes fatal, has been commonly reported during clinical trials with pemetrexed.

During post marketing surveillance, the following adverse reactions have been reported in patients treated with pemetrexed:

Hyperpigmentation has been commonly reported.

Uncommon cases of acute renal failure have been reported with pemetrexed alone or in association with other chemotherapeutic agents (see section 4.4). Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular necrosis have been reported in post-marketing setting with an unknown frequency.

Uncommon cases of radiation pneumonitis have been reported in patients treated with radiation either prior, during or subsequent to their pemetrexed therapy (see section 4.4).

Rare cases of radiation recall have been reported in patients who have received radiotherapy previously (see section 4.4).

Uncommon cases of peripheral ischaemia leading sometimes to extremity necrosis have been reported.

Rare cases of bullous conditions have been reported including Stevens-Johnson syndrome and Toxic epidermal necrolysis which in some cases were fatal.

Rarely, immune-mediated haemolytic anaemia has been reported in patients treated with pemetrexed.

Rare cases of anaphylactic shock have been reported.

Erythematous oedema mainly of the lower limbs has been reported with an unknown frequency.

Infectious and non-infectious disorders of the dermis, the hypodermis and/or the subcutaneous tissue have been reported with an unknown frequency (e.g. acute bacterial dermo-hypodermatitis, pseudocellulitis, dermatitis).

Table 4. Frequencies of all grades adverse drug events regardless of causality from the pivotal registration studies: JMEI (ALIMTA vs Docetaxel), JMDB (ALIMTA and Cisplatin versus GEMZAR and Cisplatin, JMCH (ALIMTA plus Cisplatin versus Cisplatin), JMEN and PARAMOUNT (Pemetrexed plus Best Supportive Care versus Placebo plus Best Supportive Care) and from post-marketing period.

<u>System Organ Class (MedDRA)</u>	<u>Very common</u>	<u>Common</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Rare</u>	<u>Very rare</u>	<u>Not known</u>
<u>Infections and infestations</u>	<u>Infection^a Pharyngitis</u>	<u>Sepsis^b</u>			<u>Dermo- hypodermi- tis</u>	
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	<u>Neutropenia Leukopenia Haemoglobin decreased</u>	<u>Febrile neutropenia Platelet count decreased</u>	<u>Pancytopenia</u>	<u>Autoimmune haemolytic anaemia</u>		

<u>Immune System disorders</u>		<u>Hypersensitivity</u>		<u>Anaphylactic shock</u>		
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>		<u>Dehydration</u>				
<u>Nervous system disorders</u>		<u>Taste disorder</u> <u>Peripheral motor neuropathy</u> <u>Peripheral sensory neuropathy</u> <u>Dizziness</u>	<u>Cerebrovascular accident</u> <u>Ischaemic stroke</u> <u>Haemorrhage intracranial</u>			
<u>Eye disorders</u>		<u>Conjunctivitis</u> <u>Dry eye</u> <u>Lacrimation increased</u> <u>Keratoconjunctivitis sicca</u> <u>Eyelid oedema</u> <u>Ocular surface disease</u>				
<u>Cardiac disorders</u>		<u>Cardiac failure</u> <u>Arrhythmia</u>	<u>Angina</u> <u>Myocardial infarction</u> <u>Coronary artery disease</u> <u>Arrhythmia supraventricular</u>			
<u>Vascular disorders</u>			<u>Peripheral ischaemia^c</u>			
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>			<u>Pulmonary embolism</u> <u>Interstitial pneumonitis^{bd}</u>			

<u>Gastrointes- tinal disorders</u>	<u>Stomatitis</u> <u>Anorexia</u> <u>Vomiting</u> <u>Diarrhoea</u> <u>Nausea</u>	<u>Dyspepsia</u> <u>Constipation</u> <u>Abdominal pain</u>	<u>Rectal haemorrhage</u> <u>Gastrointestina l haemorrhage</u> <u>Intestinal perforation</u> <u>Oesophagitis</u> <u>Colitis^e</u>			
<u>Hepatobiliary disorders</u>		<u>Aalanine aminotransfer ase increased</u> <u>Aspartate aminotransfera se increased</u>		<u>Hepatitis</u>		
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>	<u>Rash</u> <u>Skin exfoliation</u>	<u>Hyperpigment ation</u> <u>Pruritus</u> <u>Erythema multiforme</u> <u>Alopecia</u> <u>Urticaria</u>		<u>Erythema</u>	<u>Stevens- Johnson syndrome^b</u> <u>Toxic epidermal necrolysis^b</u> <u>Pemphigoi d</u> <u>Dermatitis bullous</u> <u>Acquired epidermoly sis bullosa</u> <u>Erythema- tous oedema^f</u> <u>Pseudocell u-litis</u> <u>Dermatitis</u>	

					<u>Eczema</u>	
					<u>Prurigo</u>	
<u>Renal and urinary disorders</u>	<u>Creatinine clearance decreased</u> <u>Blood creatinine increased^e</u>	<u>Renal failure</u> <u>Glomerular filtration rate decreased</u>				<u>Nephrogenic diabetes insipidus</u> <u>Renal tubular necrosis</u>
<u>General disorders and administration site conditions</u>	<u>Fatigue</u>	<u>Pyrexia</u> <u>Pain</u> <u>Oedema</u> <u>Chest pain</u> <u>Mucosal inflammation</u>				
<u>Investigations</u>		<u>Gamma-glutamyltransferase increased</u>				
<u>Injury, poisoning and procedural complications</u>			<u>Radiation oesophagitis</u> <u>Radiation pneumonitis</u>	<u>Recall phenomenon</u>		

^a with and without neutropenia

^b in some cases fatal

^c sometimes leading to extremity necrosis

^d with respiratory insufficiency

^e seen only in combination with cisplatin

^f mainly of the lower limbs

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Table 5. Efficacy of ALIMTA plus cisplatin vs. cisplatin in malignant pleural mesothelioma
In malignant pleural mesothelioma

Efficacy parameter	Randomized and treated patients		Fully supplemented patients	
	ALIMTA/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	ALIMTA/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Median overall survival (months) (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 ^{a*}	0.020		0.051	
Median time to tumour progression (months) (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 ^{a*}	0.001		0.008	
Time to treatment failure (months) (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 ^{a*}	0.001		0.001	
Overall response rate ^{b**} (95% CI)	41.3% (34.8 - 48.1)	16.7% (12.0 - 22.2)	45.5% (37.8 - 53.4)	19.6% (13.8 - 26.6)
Fisher's exact p-value ^{a*}	< 0.001		< 0.001	

Abbreviation: CI = confidence interval

^{a*} p-value refers to comparison between arms.

^{b**} In the ALIMTA/cisplatin arm, randomized and treated (N = 225) and fully supplemented (N = 167)

העדכונים העיקריים בעלון לצרכן הינם:

2. לפני השימוש בתרופה

ילדים ומתבגרים

לא קיים מידע לגבי בטיחות ויעילות השימוש בתכשיר זה בילדים ובמתבגרים.
 אין להשתמש בתרופה זו בילדים ומתבגרים מאחר ואין נסיון בשימוש בתרופה בילדים ומתבגרים עד גיל 18.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

אלימטה 100 מ"ג מכילה פחות מ- 1 מילימול נתרן (23 מ"ג) נתרן לבקבוקון, לפיכך היא למעשה "נטולת נתרן".
 אלימטה 500 מ"ג מכילה \rightarrow 54 מ"ג נתרן (מרכיב מרכזי במלח שולחן/בישול) לבקבוקון. כמות זו שוות ערך
ל-2.7% ממת הנתרן היומית המקסימלית המומלצת למבוגרים. מטופלים הצורכים דיאטה דלת-נתרן חייבים
 להתחשב בכך.

4. תופעות לוואי

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות שמופיעות ביותר מ- 1 מתוך 10 משתמשים)

זיהום

דלקת של הלוע (pharyngitis)

ספירה נמוכה של נויטרופילים גרנולוציטים (סוג של תאי דם לבנים)

ספירת תאי דם לבנים נמוכה

רמת המוגלובין נמוכה (אנמיה)

ספירת טסיות נמוכה

כאב, אודם, נפיחות או פצעים בפה

חוסר תיאבון

הקאות

שלשול

הקאות

כאב, אודם, נפיחות או פצעים בפה

בחילות

חוסר תיאבון

פריחה עורית

עור מתקלף

כליות: ממצאים חריגים בבדיקות דם ממצאים חריגים בבדיקות דם המעידים על פעילות מופחתת של הכליות

תשישות (עייפות)

פריחה עורית

נשירת שיער

עצירות

חוסר תחושה

כליות: ממצאים חריגים בבדיקות דם

תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות בעד 1 מתוך 10 משתמשים)

זיהום בדם

תגובה אלרגית: פריחה עורית, תחושת צריבה או עקצוץ

זיהום כולל ספסי

חום עם רמה נמוכה של נויטרופילים וגרנולוציטים (סוג של תאי דם לבנים)

ספירת טסיות נמוכה

תגובה אלרגית

התייבשות

שינוי בחוש הטעם

פגיעה בעצבים המוטוריים שיכולה לגרום לחולשה ודלדול שרירים (בעיקר בידיים וברגליים)

פגיעה בעצבים הסנסוריים שיכולה לגרום לאיבוד תחושה, תחושת שריפה והליכה לא יציבה

סחרחורת

נפיחות ודלקת בלחמית (קרומ שאליו מחובר עפעף העין והמכסה את השטח הלבן שבעין)

עיניים יבשות

עיניים דומעות

יובש בלחמית (קרומ שאליו מחובר עפעף העין והמכסה את השטח הלבן שבעין) ובקרנית (שכבה שקופה

הנמצאת לפני קשתית ואישון העין)

נפיחות בעפעפיים

בעיות בעיניים הכוללות יובש, דימוע וגירוי ו/או כאב

אי ספיקת לב (מצב המשפיע על כוח השאיבה של שרירי הלב)



קצב לב לא סדיר

קשיי עיכול

עצירות

כאב בטן

כבד: עליה בכמות בדם של חומרים המיוצרים על ידי הכבד

פיגמנטציה מוגברת של העור

גירוי בעור וגרד

פריחה עורית הדומה ללוח מטרה

נשירת שיער

חרלת (סרפדת)

אי ספיקת כליות

ירידה בתפקוד הכליות

חום

כאב

עודף נוזלים ברקמות הגוף, הגורם לנפיחות

גירוי בעור וגרד

כאב בחזה

דלקת וכיב בריריות המצפות את דרכי העיכול

חולשת שרירים

דלקת הלחמית (דלקת בעין)

אי נוחות בקיבה

כאב בטן

שינוי בחוש הטעם

כבד: ממצאים חריגים בבדיקות דם

עיניים דומעות

פיגמנטציה מוגברת של העור

תופעות לוואי לא שכיחות (תופעות שמופיעות בעד 1 מתוך 100 משתמשים)

ירידה ברמות תאי דם אדומים, לבנים וטסיות

שבץ

שבץ הנגרם מחסימת עורק המוביל למוח

דימום תוך גולגולתי

אנגינה (כאב חזה הנגרם מהפחתה בזרימת הדם ללב)

התקף לב

הצרה או חסימה של העורקים הקורונריים

קצב לב לא סדיר

זרימת דם לקויה לגפיים

חסימה של אחד מהעורקים הריאתיים

דלקת והצטלקות של דפנות הריאות עם בעיות נשימה

מעבר של דם אדום בוהק מפי הטבעת

דימום במערכת העיכול

קרע במעי

דלקת בדפנות המעי הגס, היכולה להיות מלווה בדימום מהמעיים או מהרקטום (נראה רק בשילוב עם ציספלאטין)
דלקת, בצקת, אריתמה ושחיקת פני שריר הושט הנגרמים מטיפול בהקרנות
דלקת של הריאות הנגרמת מטיפול בהקרנות.

אי-ספיקת כליות חריפה

קצב לב מהיר

דלקת בציפוי הושט דווחה בעת טיפול ב**אלימטה**/ טיפול קרינה

קוליטיס (דלקת בציפוי המעי הגס, אשר עלולה להיות מלווה בדימום במעי או ברקטום)

פנאומוניטיס אינטרסטיציאלי (הצטלקות שקיקי האוויר של הריאה)

בצקת (עודף נוזל בגוף הגורם לנפיחות)

חלק מהמטופלים סבלו מהתקף לב, משבץ או מ"מיני-שבץ" בעת קבלת **אלימטה**, בדרך כלל בשילוב עם טיפול

אנטי-סרטני אחר

פנציטופניה – שילוב ספירות נמוכות של תאים לבנים, תאים אדומים וטסיות

פנאומוניטיס בעקבות קרינה (הצטלקות שקיקי האוויר של הריאה הכרוכה בטיפול קרינה) עלול להתרחש בחולים

המטופלים גם בקרינה לפני, במהלך או לאחר טיפול ב**אלימטה**

דווחו כאב בגפיים, חום נמוך ושינוי צבע

קרישי דם בכלי הדם של הריאות (תסחיף ריאתי)

תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות בעד 1 מתוך 1,000 משתמשים)

הרס של תאי דם אדומים

שוק אנאפילקטי (תגובה אלרגית חמורה)

מצב דלקתי בכבד

אדמומיות של העור

פריחה עורית המתפתחת באזור שהוקרן בעבר

תגובה מאוחרת לקרינה (פריחה עורית הדומה לכוויית שמש חמורה) העלולה להופיע על העור אשר נחשף לטיפול

קרינה בעבר, החל מימים עד שנים לאחר טיפול הקרינה

הפרעות המלוות בהיווצרות שלפוחיות (מחלות עוריות המלוות בהיווצרות שלפוחיות) – לרבות תסמונת סטיבנס-

ג'ונסון או נמק אפידרמלי רעלני

אנמיה המוליטית המתואכת על ידי מערכת החיסון (הרס של תאי הדם האדומים המתואך על ידי נוגדנים)

הפטיטיס (דלקת הכבד)

הלם אנפילקטי (תגובה אלרגית חמורה)

תופעות לוואי נדירות מאוד (תופעות שמופיעות בעד 1 מתוך 10,000 משתמשים)

דלקת של העור והרקמות הרכות

תסמונת סטיבן ג'ונסון (תגובה חמורה של העור והרקמות הרכות העלולה להיות מסכנת חיים)

נמק אפידרמלי רעלני (Toxic epidermal necrolysis – תגובה עורית חמורה העלולה להיות מסכנת חיים)

הפרעה אוטואימונית הגורמת לפריחות בעור ולשלפוחיות ברגליים, בזרועות ובבטן

דלקת בעור המאופיינת בנוכחות שלפוחיות מלאות בנוזל

עור שברירי, שלפוחיות, שחיקה והצלטקות של העור

אדמומיות, כאב ונפיחות בעיקר בגפיים התחתונות

דלקת של העור ושל השומן שמתחת לעור (פסאודוצולוליטיס)

דלקת של העור (דרמטיטיס)

עור ההופך להיות מודלק, מגרד, אדום, סדוק ומחוספס

נקודות המגרדות מאוד



תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה: השכיחות אינה ניתנת להערכה מתוך הנתונים הקיימים

היווצרות סוכרת, בעיקר עקב פתולוגיה של הכליות

הפרעה בכליות המערבת מוות של תאי אפיתל טובולרי היוצרים את צינוריות הכליה

נפיחות בגפיים התחתונות המלווה בכאב ובאודם

תפוקת שתן מוגברת

צימאון וצריכת מים מוגברת

היפרנתרמיה – רמת נתרן מוגברת בדם

דלקת של העור, בעיקר של הגפיים התחתונות, הכוללת נפיחות, כאב ואודם