

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ALIMTA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
ALIMTA 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

ALIMTA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kull kunjett fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemexetred disodium).

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull kunjett fih madwar 11 mg ta' sodium.

ALIMTA 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kull kunjett fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemexetred disodium).

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull kunjett fih madwar 54 mg ta' sodium.

Wara r-rikostituzzjoni (ara sezzjoni 6.6), kull kunjett fih 25 mg/ml ta' pemetrexed.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar ħadrani.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

ALIMTA flimkien ma' cisplatin hu indikat fit-trattament ta' pazjenti li għadhom ma rċevew ebda tip ta' kimoterapija u li għandhom mesoteljoma plewrali malinna li ma tistax titneħħa kirurġikament.

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

ALIMTA flimkien ma' cisplatin hu indikat bħala l-ewwel linja ta' trattament fpazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku. Dan ħlief meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

Ħlief meta l-istoloġija turi li ċ-ċelluli jkunu l-iżjed tat-tip squamous, ALIMTA huwa indikat bħala monoterapija fit-trattament ta' manteniment tal-kanċer fil-pulmun mhux b'ċelluli żgħar li jkun lokalment avanzat jew metastatiku f'pazjenti fejn ma kienx hemm progress fil-marda immedjament wara l-kemoterapija bbażata fuq il-platinum (ara sezzjoni 5.1).

ALIMTA huwa indikat bħala monoterapija fit-tieni linja ta' trattament fpazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku. Dan ħlief meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

### Požoloġija

ALIMTA għandu jingħata biss bis-superviżjoni ta' tabib ikkwalifikat fl-użu tal-kimoterapija kontra l-kanċer.

#### *ALIMTA flimkien ma' cisplatin*

Id-doża rakkomandata ta' ALIMTA hi ta' 500 mg/m<sup>2</sup> ta' l-erja tas-superfiċje tal-gisem (BSA) mogħtija bhala infużjoni minn ġol-vina fuq perijodu ta' 10 minuti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Id-doża rakkomandata ta' cisplatin hi ta' 75 mg/m<sup>2</sup> BSA infuża fuq perijodu ta' sagħtejn madwar 30 minuta wara li tkun saret l-infużjoni ta' pemetrexed fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Il-pazjenti għandhom jirċievu trattament anti-emetiku adegwat u idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jieħdu cisplatin (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża).

#### *ALIMTA mogħti waħdu*

F'pazjenti ttrattati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' ALIMTA hi ta' 500 mg/m<sup>2</sup> BSA mogħtija b'infużjoni minn ġol-vina fuq perijodu ta' 10 minuti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata.

#### *Proceduri ta' qabel il-medikazzjoni*

Biex tonqos l-inċidenza u l-gravità ta' reazzjonijiet fil-ġilda, għandu jingħata kortikosteroid il-ġurnata ta' qabel, dakinhar, u l-għada ta' l-ghoti ta' pemetrexed. Il-kortikosteroid għandu jkun ekwivalenti għal 4 mg ta' dexamethasone meħud b'mod orali darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Biex tonqos it-tossicità, il-pazjenti ttrattati b'pemetrexed għandu jingħatawllhom ukoll supplimenti ta' vitamini (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jieħdu b'mod orali folic acid jew xi prodott multivitaminiku li jkun fih folic acid (minn 350 sa 1,000 mikrogramma) kuljum. Għandhom jieħdu mill-inqas hames dozi ta' folic acid matul is-sebat ijiem qabel tingħatalhom l-ewwel doża ta' pemetrexed, u dan is-suppliment għandhom jibqgħu jieħdu matul il-kors kollu ta' terapija u għal 21 ġurnata wara li jieħdu l-aħħar doża ta' pemetrexed. Il-pazjenti għandhom jirċievu wkoll injezzjoni intramuskolari ta' vitamina B<sub>12</sub> (1,000 mikrogramma) matul il-ġimgħa ta' qabel ma jieħdu l-ewwel doża ta' pemetrexed u mbagħad darba kull tliet ċikli. L-injezzjonijiet sussegwenti ta' vitamina B<sub>12</sub> jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

#### *Il-Monitoraġġ*

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz ta' l-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demem, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ghoti ta' kull kimoterapija għandhom jingħabru t-testijiet kimiċi tad-demem biex tkun evalwata l-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied. Qabel ma jibda kull ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti jeħtieġ ikollhom dan li ġej: l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) għandu jkun ta'  $\geq 1500$  ċelluli/mm<sup>3</sup> u l-plejtlits għandhom ikunu  $\geq 100,000$  ċelluli/mm<sup>3</sup>.

It-tneħħija tal-kreatinina għandha tkun ta'  $\geq 45$  ml/min.

It-total ta' bilirubina għandu jkun  $\leq 1.5$  darbiet il-limitu massimu tan-normal. L-alkaline phosphatase (AP), l-aspartate aminotransferase (AST jew SGOT) u l-alanine aminotransferase (ALT jew SGPT) għandhom ikunu  $\leq 3$  darbiet il-limitu massimu tan-normal. Alkaline Phosphatase, AST u ALT  $\leq 5$  darbiet il-limitu massimu tan-normal hu aċċettabbli jekk il-fwied ikun sit ta' metastasi f'każ ta' tumor.

#### *Aġġustamenti tad-doża*

L-aġġustament tad-doża fil-bidu ta' kull ċiklu sussegwenti għandu jkun ibbażat fuq l-għadd ematoloġiku l-iktar baxx jew fuq l-oghla tossicità li mhijiex ematoloġika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. It-trattament jista' jiġi ttdardjat biex il-pazjent ikollu żmien biex jirkupra. Meta jirkupra, il-pazjent għandu jerġa' jingħatalu t-trattament skont il-linji gwida fit-Tabelli 1,2 u 3, li japplikaw kemm meta ALIMTA jintuża bhala sustanza waħdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

<b>TABELLA 1 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' ALIMTA ( bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin – Tossicitajiet ematologiċi</b>	
L-għadd l-iktar baxx ta' ANC < 500 /mm <sup>3</sup> u l-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits ≥ 50,000 /mm <sup>3</sup>	75 % tad-doża ta' qabel (kemm ALIMTA kif ukoll cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000 /mm <sup>3</sup> hu x' inhu l-għadd l-iktar baxx ta' ANC	75 % tad-doża ta' qabel (kemm ALIMTA kif ukoll cisplatin )
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000 /mm <sup>3</sup> bi fsada <sup>a</sup> , hu x' inhu l-għadd l-iktar baxx ta' ANC	50 % tad-doża ta' qabel (kemm ALIMTA kif ukoll cisplatin)

<sup>a</sup> Dawn il-kriterji jissodisfaw id-definizzjoni ta' ≥CTC Grad 2 ta' fsada tal-Kriterji ta' Tossicità Komuni (CTC) ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC v2.0; NCI 1998).

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossicitajiet li mhumiex ematologiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossicità), ALIMTA m'għandux jingħata sakemm il-valur jerga jkun inqas jew ugwali għal dak li l-pazjent kellu qabel ma bdiet it-terapija. It-trattament għandu jitkompla skont il-linji gwida f'Tabella 2.

<b>TABELLA 2 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' ALIMTA (bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin– Tossicitajiet li mhumiex ematologiċi<sup>a,b</sup></b>		
	<b>Doża ta' ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doża ta' cisplatin (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Kull tossicità ta' Grad 3 jew 4 minbarra mukożite	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Kull dijarrea li teħtiegħ trattament fi sptar (irrispettivament mill-grad) jew dijarrea ta' Grad 3 jew 4	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Mukożite ta' Grad 3 jew 4	50 % tad-doża ta' qabel	100 % tad-doża ta' qabel

<sup>a</sup> Kriterji ta' Tossicità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Minbarra n-newrotossicità

Fil-każ ta' newrotossicità, l-aġġustament tad-doża rakkomandat għal ALIMTA u cisplatin hu dokumentat f'Tabella 3. Il-pazjenti m'għandhomx ikomplu bit-terapija jekk tkun osservata newrotossicità ta' Grad 3 jew 4.

<b>TABELLA 3 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' ALIMTA (bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin - Newrotossicità</b>		
<b>Grad CTC<sup>a</sup></b>	<b>Doża ta' ALIMTA (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doża ta' cisplatin (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % tad-doża ta' qabel	100 % tad-doża ta' qabel
2	100 % tad-doża ta' qabel	50 % tad-doża ta' qabel

<sup>a</sup> Kriterji ta' Tossicità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

It-trattament b'ALIMTA għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent ikollu xi tossicità ematologika jew tossicità li mhijiex ematologika ta' Grad 3 jew 4 wara li d-doża tkun tnaqqset darbtejn jew minnufih jekk tkun osservata newrotossicità ta' Grad 3 jew 4.

### *Popolazzjonijiet speċjali*

#### *Anzjani*

Fi studji kliniċi, ma kienx hemm indikazzjoni li pazjenti ta' 65 sena jew aktar għandhom riskju akbar ta' reazzjoni avversa meta mqabbla ma' pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Mhux meħtiegħ li titnaqqas id-doża hlief f'dawk il-każijiet li huma rakkomandati għall-pazjenti kollha.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Fil-popolazzjoni pedjatrika, ALIMTA m'għandiex użu rilevanti f'mesoteljoma plewrali malinna u f'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar.

*Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi* (Formula Standard Cockcroft & Gault jew Metodu tat-tneħħija mis-serum Tc99m-DPTA biex tiġi kkalkulata r-Rata ta' Filtrazzjoni Glomerulari)

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni permezz ta' tneħħija mill-kliwi. Fi studji klinici, pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta'  $\geq 45$  ml/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża ħlief dawk rakkomandati għall-pazjenti kollha. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' pemetrexed f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 45 ml/min; għalhekk l-użu ta' pemetrexed m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Ma kienet identifikata l-ebda relazzjoni bejn l-AST (SGOT), l-ALT (SGPT), jew it-total ta' bilirubina u l-farmakokinetika ta' pemetrexed. Madankollu, ma ġewx studjati speċifikament pazjenti b'indeboliment tal-fwied bħal każijiet ta' bilirubina  $> 1.5$  darbiet il-limitu massimu tan-normal u/jew aminotransferase  $> 3.0$  darbiet il-limitu massimu tan-normal (mingħajr metastazi fil-fwied) jew  $> 5.0$  darbiet il-limitu massimu tan-normal (b'metastazi fil-fwied).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

ALIMTA hija għal użu għal ġol-vina. ALIMTA għandha tingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti. Għal prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tamministra ALIMTA, u għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwizzjoni ta' ALIMTA qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Vaċċin tal-yellow fever fl-istess żmien (ara sezzjoni 4.5).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Pemetrexed jista' jissopprimi l-funzjoni tal-mudullun kif manifestat min-newtropsenja, mit-tromboċitopenja u mill-anemija (jew panċitopenja) (ara sezzjoni 4.8). Il-majelosoppressjoni normalment hija it-tossiċità li tillimita d-doża. Waqt it-terapija, l-pazjenti għandhom ikunu monitorati għall-majelosoppressjoni u pemetrexed m'għandux jingħata lill-pazjenti qabel l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) ma jerga' jkun  $\geq 1500$  ċellula/mm<sup>3</sup> u l-għadd ta' plejtlits ma jerga' jkun  $\geq 100,000$  ċellula/mm<sup>3</sup>. It-tnaqqis tad-doża għaċ-ċikli sussegwenti huwa bbażat fuq l-għadd l-iktar baxx ta' ANC, fuq l-għadd tal-plejtlits u l-ogħla toossiċità li mhijiex ematoloġika li tkun ġiet osservata fiċ-ċiklu ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

Ġie rrapportat li t-tossiċità kienet inqas u kien hemm tnaqqis fit-tossiċitajiet kemm ematoloġiċi ta' grad 3/4 kif ukoll f'dawk mhux ematoloġiċi bħan-newtropsenja, newtropsenja bid-deni, u infezzjoni b'newtropsenja ta' Grad 3/4, f'pazjenti li ngħataw folic acid u vitamina B<sub>12</sub> qabel ma nbeda t-trattament. Għalhekk, il-pazjenti kollha ttrattati b'pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jiehdu folic acid u vitamina B<sub>12</sub> bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossiċità relatata mat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma ħadux kortikosteroidi qabel ma nbeda t-trattament. Dexamethasone (jew l-ekwivalenti) mogħti qabel it-trattament jista' jnaqqas l-inċidenza u l-gravità ta' reazzjonijiet fil-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

Ġew studjati numru insuffiċjenti ta' pazjenti bi tneħħija tal- krejatinina ta' inqas minn 45 ml/min. Għalhekk, l-użu ta' pemetrexed mhux rakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal- krejatinina ta' < 45 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'insuffiċjenza renali minn hafifa għal moderata (tneħħija ta' krejatinina bejn 45 u 79 ml/min) għandhom jevitaw li jieħdu mediċini anti-infjammatorji li mhumiex sterojdi (NSAIDs) bħal ibuprofen, u acetylsalicylic acid (> 1.3 g kuljum) minn jumejn qabel, dakinhar, u sa jumejn wara l-għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn hafifa għal moderata li jkunu eliġibbli biex jieħdu t-terapija b'pemetrexed għandhom jieqfu jieħdu NSAIDs b'half-life ta' eliminazzjoni twila għal mill-inqas 5 ijiem qabel, dakinhar, u sa mill-inqas jumejn wara l-għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

Kienet rappurtata komplikazzjonijiet renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntuża flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn seħħew dawn il-każijiet, hafna pazjenti kellhom fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' dawn il-komplikazzjonijiet, li kienu jinkludu d-diżidratazzjoni jew l-eżistenza minn qabel ta' pressjoni għolja jew tad-dijabete. Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrapportati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kemoterapewtiċi oħrajn. Hafna minn dawn l-episodji għaddew hekk kif pemetrexed ġie rtirat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolament għal nekrozi tubulari akuta, funzjoni renali indebolita u sinjali u sintomi ta' insipidus tad-dijabete nefroġenika (eż. ipernatremija).

L-effett fuq pemetrexed ta' l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju, bħall-effużjoni plewrali jew l-axxite, mhix definita sew. Studju tat-2 fażi ta' pemetrexed f'31 pazjent b'tumur solidu b'fluwidu stabbli fit-tielet spazju ma wera ebda differenza fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma jew fit-tneħħija ta' pemetrexed b'doża nnormalizzata meta mqabbla ma' pazjenti li ma kellhomx akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju. Għalhekk, qabel it-trattament b'pemetrexed wiehed jista' jikkunsidra li jneħhi l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju iżda jista' ma jkunx neċessarju.

Kienet osservata diżidratazzjoni gravi minhabba t-tossicità gastrointestinali ikkawżata minn pemetrexed meta jingħata flimkien ma' cisplatin. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jirċievu trattament anti-emetika adegwata, kif ukoll idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jirċievu t-trattament.

Każijiet kardjovaskulari serji, fosthom infart mijokardijaku u każijiet ċerebrovaskulari, ma kinux rappurtati ta' sikwit fi studji kliniċi b'pemetrexed, u dawn hafna drabi seħħew meta pemetrexed ingħata flimkien ma' sustanza ċitotossika oħra. Il-parti l-kbira tal-pazjenti b'dawn il-każijiet kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari li kienu jeżistu qabel ma bdiet it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

L-immunodipressjoni hija komuni f'pazjenti li jkollhom kanċer. Għalhekk, mhux rakkomandat li jingħataw vaċċini ħajjin attenwati fl-istess żmien (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Hu rakkomandat li rġiel li huma maturi sesswalment m'għandhomx jippruvaw għat-tfal waqt it-trattament u sa 3 xhur wara. Huma rakkomandati miżuri ta' kontraċezzjoni jew l-astinenza. Minhabba li t-trattament b'pemetrexed jista' jikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu t-trattament.

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva meta jieħdu t-trattament b'pemetrexed u għal 6 xhur wara li jkunu temmew it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara t-trattament b'pemetrexed. Attenzjoni partikulari għandha tingħata lil dawn il-pazjenti u għandha tintuża l-kawtela meta jingħataw sustanzi oħra li jżidu s-sensittività għar-radjazzjoni.

Ġew irrapportati każijiet fejn reġgħu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija ġimgħat jew snin qabel.

### Eċċipjenti

*ALIMTA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri tista' tgħid li huwa 'hieles mis-sodium'.

*ALIMTA 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*

Dan il-prodott mediċinali fih 54 mg ta' sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 2.7 % tat-teħid massimu ta' kuljum ta' 2 g ta' sodium irrakkomandat mid-WHO għal adult.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni mill-kliewi permezz ta' sekrezzjoni tubulari u fuq skala iżgħar permezz ta' filtrazzjoni glomerulari. Jekk jingħataw mediċini nefrotossiċi (eż. aminoglikosidi, diuretici li jaħdmu fuq il-liwja tubulari, komposti tal-platinu, cyclosporin) fl-istess żmien, dawn jistgħu jwasslu għal dewmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. L-użu ta' dawn il-mediċini flimkien ma' pemetrexed għandha ssir b'kawtela. Jekk ikunu neċċessarji, it-tneħħija tal-krejinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

L-għoti fl-istess żmien ta' sustanzi li wkoll ikollhom sekrezzjoni tubulari (eż. probenecid, penicillin) jista' jwassal għal dewmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. L-attenzjoni hi meħtieġa meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' pemetrexed. Jekk ikunu neċċessarji, it-tneħħija tal-krejinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

F'pazjenti li jkollhom il-kliewi jaħdmu normali (tneħħija tal-krejinina  $\geq 80$  ml/min), dozi għolja ta' mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs, bħal ibuprofen  $> 1600$  mg/kuljum) kif ukoll doza għolja ta' acetylsalicylic acid ( $\geq 1.3$  g kuljum) jistgħu jnaqqsu l-eliminazzjoni ta' pemetrexed u, b'hekk, tiżdied l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' pemetrexed. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta jingħataw dozi għolja ta' NSAIDs jew ta' acetylsalicylic acid flimkien ma' pemetrexed lil pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-krejinina  $\geq 80$  ml/min).

F'pazjenti li jkollhom insuffiċjenza renali hafifa għal moderata (tneħħija tal-krejinina bejn 45 u 79 ml/min) l-għoti ta' pemetrexed fl-istess żmien ma' NSAIDs (eż. Ibuprofen) jew acetylsalicylic acid f'dozi għoljin għandu jkun evitat minn jumejn qabel, dakinhar u sa jumejn wara l-għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4).

Fin-nuqqas ta' tagħrif dwar l-interazzjoni potenzjali ma' NSAIDs li jkollhom half-life itwal bħal piroxicam jew rofecoxib, l-għoti ta' pemetrexed fl-istess żmien f'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn hafifa għal moderata għandu jitwaqqaf mill-anqas minn 5 jjiem qabel, dakinhar u sa mill-inqas jumejn wara l-għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4). Jekk ikun hemm il-bżonn tal-għoti fl-istess hin ta' NSAIDs, il-pazjenti għandhom jiġu mharsa mill-viċin għal xi sinjali ta' tossiċità, speċjalment majilosuppressjoni u tossiċità gastrointestinali.

Pemetrexed ikollu metabolizmu limitat fil-fwied. Studji *in vitro* b'mikrożomi tal-fwied umani juru li mhux previst li pemetrexed jikkawża l-inibizzjoni klinikament sinifikanti tat-tneħħija metabolika ta' mediċini li jkunu metabolizzati b'CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, u CYP1A2.

### Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

Minhabba r-riskju akbar ta' trombozi f'pazjenti bil-kanċer, l-użu ta' trattament antikoagulant huwa frekwenti. Minhabba il-varjabilità intra-individwali għolja ta' l-istat ta' koagulazzjoni waqt il-mard u l-possibilità ta' interazzjoni bejn antikoagulant li jittieħdu b'mod orali u l-kimoterapija kontra l-kanċer ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ ta' l-INR (International Normalised Ratio) aktar spiss, jekk ikun deċiż li l-pazjent għandu jingħatalu trattament b'antikoagulant orali.

Użu fl-istess zmien kontra-indikat: il-vaċċin tal-yellow fever: riskju ta' mard vaċċinali generalizzat li jwassal għall-mewt (ara sezzjoni 4.3).

Użu fl-istess zmien mhux rakkomandat: vaċċini hajjin attenwati (ħlief għal dak tal-yellow fever, fejn l-użu fl-istess zmien huwa kontra-indikat): riskju ta' mard sistemiku, li jista' jwassal għall-mewt. Ir-riskju jikber f'persuni li jkunu diġà immunosoppressi minhabba l-marda li jkollhom. Uża vaċċin inattivat jekk ikun jeżisti (poljomajelite) (ara sezzjoni 4.4).

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jista' jkollhom it-tfal /Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'pemetrexed, u għal 6 xhur wara li jkunu temmew it-trattament.

Irġiel li huma maturi sesswalment għandhom jingħataw parir biex jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni u biex ma jsirux missirijiet waqt it-trattament u sa 3 xhur wara.

##### Tqala

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' pemetrexed f'nisa tqal iżda, bħal antimetaboliti oħra, hemm suspett li pemetrexed jikkawża difetti serji kongeniti meta jingħata waqt it-tqala. Studji fuq l-animali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Pemetrexed m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm mhux verament neċessarju, wara kunsiderazzjoni xierqa tal-ħtiġijiet ta' l-omm u r-riskju għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk pemetrexed jgħaddix fil-ħalib uman u wieħed ma jistax jeskludi li jkun hemm xi reazzjonijiet avversi fit-tarbija li titredda'. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-terapija b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.3).

##### Fertilità

Minhabba li t-trattament b'pemetrexed jista' jikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu t-trattament.

#### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, kien irrappurtat li pemetrexed jista' jikkawża l-għeja. Għalhekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex fil-każ li jiġri dan, ma jsuqux jew iħaddmu magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar effetti mhux mixtieqa li ġew irrappurtati b'mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija u kemm jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropinja, lewkopinja, tromboċitopinja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidheru bħala anoressija, dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, farinġite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, zieda fit-aminotransferases, alopeċja, għeja, diżidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li deheru b'mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Toxic epidermal necrolysis.

##### Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 4 tniżżel l-avvenimenti avversi tal-mediċina irrISPettivament mill-kawsalità assoċjata ma' pemetrexed użat jew bħala trattament ta' monoterapija jew flimkien ma' cisplatin mill-istudji



prinċipali ta' reġistrazzjoni (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN u PARAMOUNT) u mill-perjodu wara li l-prodott tqiegħed fis-suq-

L-ADRs huma mniżżla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. Bħala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntużat il-konvenzjoni li ġejja:

komuni ħafna:  $\geq 1/10$ ; komuni:  $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ; mhux komuni:  $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ; rari:  $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ; rari ħafna:  $< 1/10,000$  u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli)

**Tabella 4. Il-frekwenzi tal-gradji kollha tal-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawsalita' mill-istudji prinċipali ta' reġistrazzjoni: JMEI (ALIMTA vs Docetaxel), JMDB (ALIMTA u Cisplatin versus GEMZAR u Cisplatin, JMCH (ALIMTA flimkien ma' Cisplatin versus Cisplatin), JMEN u PARAMOUNT (Pemetrexed flimkien mal-aħjar trattament ta' support versus Placebo flimkien mal-aħjar trattament ta' support) u mill-perjodu wara li tqiegħed fis-suq.**

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni <sup>a</sup> Faringite	Sepsis <sup>b</sup>			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija Lewkopenija Tnaqqis fl- emoglobina	Newtrogenija bid-deni Tnaqqis fl- għadd tal- plejtlits	Pancitopenija	Anemija emolitika awtoimmu- ni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafillattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit- toġħma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Incident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoraġġija intrakranjali			
Distrubi fl- għajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Żieda fit-tixrid tad-dmugh Keratokongunti vite sicca Edima fil- kappell tal- għajn Mard fis- superfiċje tal- għajn				

Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Arittmija	Anġina Infart mijokardijaku Mard tal-arterji koronarji Arittmija supraventrikulari			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali <sup>c</sup>			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Emboliżmu pulmonarju Pulmonite interstizjali <sup>bd</sup>			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoressija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Uġiġħ addominali	Emoraġġija rettali Emoraġġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite <sup>c</sup>			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esfoljazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazzjoni Ħakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>b</sup> Nekroliżi epidermali tossika <sup>b</sup> Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolite bulloża akkwizita Edima eritematoża <sup>f</sup> Pseudocellulite Dermatite Ekzema Prurigo	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina Żieda fil-kreatinina fid-demm <sup>e</sup>	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika  Nekrozi tubular renali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Ġheja	Deni Uġiġh Edima Uġiġh fis-sider Infjammazzjoni mukoż				
Investigazzjonijiet		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi procedura			Esofaġite minhabba radjazzjoni Pulmonite minhabba radjazzjoni	Fenomeni fejn reġġu deher l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

<sup>a</sup> bi jew mingħajr newtrogenija

<sup>b</sup> f'xi każijiet fatali

<sup>c</sup> xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremijiet

<sup>d</sup> b'insuffiċjenza respiratorja

<sup>e</sup> deher biss flimkien ma' cisplatin

<sup>f</sup> l-aktar tar-riglejn

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Sintomi ta' doża eċċessiva li ġew irrapportati jinkludu: newtrogenija, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polinewropatija sensitiva, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppressjoni tal-mudullun kif jixhdu n-newtrogenija, t-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk, jista' jkun hemm, infezzjoni kemm bid-deni jew mingħajr deni, dijarrea, u/jew mukożite. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taħt osservazzjoni u jittiehdilhom l-għadd tad-demem u għandhom jirċievu terapija ta' support kif xieraq. Fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' pemetrexed għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' calcium folinate/ folic acid.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: analogi ta' folic acid, Kodiċi ATC: L01BA04

ALIMTA (pemetrexed) hija sustanza antifolatika, antikanċerogenika u għandu iżjed minn objettiv wieħed. Taħdem billi tfixkel proċessi metabolici kruċjali li jiddipendu mill-folat u li huma essenzjali għar-replikazzjoni taċ-ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'izjed minn objettiv wieħed billi jinibbixxi thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), u glycineamide ribonucleotide

formyltransferase (GARFT), li huma enzimi dipendenti fuq il-folat u huma kruċjali għall-bijosintesi *de novo* tan-nukleotidi thymidine u purine. Pemetrexed jittiehed għewwa ċ-ċelluli permezz taż-zewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jeħel magħha l-folat. La darba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz ta' l-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u fil-fatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-koncentrazzjoni u sseħħ f'ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f'tessuti normali. Għewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom *half-life* itwal li jwassal biex l-azzjoni tal-medicina fiċ-ċelluli malinni ddum aktar.

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppresentati r-riżultati tal-istudji b'ALIMTA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet li għalihom hija awtorizzata (ara sezzjoni 4.2)

### Effikaċja klinika

#### *Mesoteljoma*

EMPHACIS, studju ta' fażi 3, single-blind, magħmul f'hafna ċentri, randomised, b'ALIMTA flimkien ma' cisplatin kontra cisplatin, f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu ħadu ebda kimoterapija oħra, wera li pazjenti ttrattati b'ALIMTA u cisplatin kellhom medjan ta' vantaġġ ta' sopravivenza klinikament sinifikanti ta' 2.8 xhur fuq pazjenti li rċewew cisplatin waħdu.

Matul l-istudju, sabiex titnaqqas it-tossiċità, għew introdotti mat-terapija tal-pazjenti, folic acid f'doża baxxa u l-vitamina B<sub>12</sub> bħala supplimentazzjoni. L-analiżi primarja ta' dan l-istudju saret fuq il-popolazzjoni kollha ta' pazjenti li ntgħażlu bl-addoċċ għal fergħa ta' trattament fejn inghatat il-medicina taħt studju (mgħażula bl-addoċċ u ttrattati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċewew folic acid u l-vitamina B<sub>12</sub> bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taħt studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-riżultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taħt:

**Tabella 5 Effikaċja ta' ALIMTA ma' cisplatin vs. Cisplatin f' mesoteljoma plewrali malinna**

Parametru ta' effikaċja	Pazjenti magħżula b' mod arbitrarju u ttrattati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
	ALIMTA/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	ALIMTA/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Sopravivenza globali medjana (xhur) (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 <sup>a</sup>	0.020		0.051	
Żmien medjan fil-progress tat-tumur (xhur) (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 <sup>a</sup>	0.001		0.008	
Żmien sal-falliment fit-trattament (xhur) (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 <sup>a</sup>	0.001		0.001	
Ir-rata ta' rispons globali <sup>b</sup> (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 <sup>a</sup>	< 0.001		< 0.001	

Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza

<sup>a</sup> p-value jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ fergħat

<sup>b</sup> Fil-fergħa ta' ALIMTA/cisplatin, ntgħażlu bl-addoċċ u ttrattati (N = 225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N = 167)

Titjib statistikament sinifikanti fis-sintomi klinikament rilevanti (uġiġħ u qtugħ ta' nifs) assoċjati ma' mesoteljoma plewrali malinna kien dimonstrat fil-fergħa ta' ALIMTA/cisplatin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-fergħa ta' cisplatin waħdu (218-il pazjent) meta ġie użat il-Lung Cancer Symptom Scale. Differenzi statistikament sinifikanti kienu osservati wkoll fit-testijiet tal-funzjoni tal-pulmun. Is-separazzjoni bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament seħħet minhabba titjib fil-funzjoni tal-pulmun fil-fergħa ta' ALIMTA/cisplatin u deterjorazzjoni fuq medda ta' żmien fil-funzjoni tal-pulmun fil-fergħa ta' kontroll.

L-informazzjoni hija limitata f'pazjenti b' mesoteljoma plewrali malinna ttrattati b'ALIMTA waħdu. Bħala medicina weħidha ALIMTA kienet studjata, f'64 pazjent b' mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, f' doża ta' 500 mg/m<sup>2</sup>. Il-rata ta' rispons globali kienet ta' 14.1%.

#### *NSCLC, it-tieni linja ta' trattament*

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f'ħafna ċentri b'ALIMTA kontra docetaxel f'pazjenti b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku wara kimoterapija preċedenti, wera żminijiet medjani ta' sopravivenza ta' 8.3 xhur f'pazjenti ttrattati b'ALIMTA (Popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Jiġu Ttrattati (ITT), n = 283) u 7.9 xhur f'pazjenti ttrattati b'docetaxel (ITT n = 288). Il-kemoterapija li nġhatat qabel ma kinitx tinkludi l-ALIMTA. Analizi ta' l-impatt ta' l-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet id-differenzi ta' ALIMTA kontra docetaxel għal kull tip ta' istoloġija minbarra l-istoloġiji li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu tat-tip squamous (n=399, 9.3 kontra 8.0 xhur, HR aġġustat = 0.78; 95% CI = 0.61-1.00, p = 0.047) u istoloġija ta' karċinoma b'tip ta' ċellula squamous (n=172, 6.2 kontra 7.4 xhur, HR aġġustat = 1.56; 95% CI = 1.08-2.26, p = 0.018). Ma ġewx osservati differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' ALIMTA fis-sottogruppi istoloġiċi.

Informazzjoni klinika limitata, minn studju separat, kkontrollat u, randomised ta' Fażi 3, tissuggerixxi li l-informazzjoni dwar l-effikaċja (sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni) għal

pemetrexed huma simili bejn il-pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel b' docetaxel (n=41) u pazjenti li ma rċevewx trattament b' docetaxel qabel (n=540).

**Tabella 6 Effikaċja ta' ALIMTA vs docetaxel f' NSCLC -popolazzjoni ITT**

	<b>ALIMTA</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Żmien ta' Sopravivenza (xhur)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan (m)	8.3	7.9
▪ 95 % CI għal medjan	(7.0 – 9.4)	(6.3 – 9.2)
▪ HR	0.99	
▪ 95 % CI għal HR	(.82 – 1.20)	
▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri	.226	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (.82 – 1.16)	
<b>Żmien sal-falliment tat-trattament (TTTF – xhur)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (.71 - .997)	
<b>Respons (n: eliġibbli għar-respons)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ Persentaġġ ta' respons (%) (95 % CI)	9.1 (5.9 – 13.2)	8.8 (5.7 – 12.8)
▪ marda stabbli(%)	45.8	46.4

Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' riskju; ITT = intenzjoni li tittratta; n = daqs tal-popolazzjoni kollha

#### *NSCLC, l-ewwel linja ta' trattament*

Studju ta' Fazi 3, open-label, randomised, magħmul f'ħafna ċentri b'ALIMTA flimkien ma' cisplatin kontra gemcitabine flimkien ma' cisplatin f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (NSCLC) lokalment avanzat jew metastatiku (Stadju IIIB jew IV) u li qatt ma ħadu ebda kimoterapija, wera li ALIMTA flimkien ma' cisplatin (popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Tittratta (ITT) n = 862) lahaq l-endpoint primarju u wera effikaċja klinika simili għal gemcitabine flimkien ma' cisplatin (ITT n=863) fis-sopravivenza totali (proporzjon aġġustat ta' riskju 0.94; 95% CI = 0.84-1.05). Il-pazjenti kollha inkluzi f'dan l-istudju kellhom ECOG performance status ta' 0 jew 1.

L-analiżi ta' l-effikaċja primarja kienet ibbażata fuq il-popolazzjoni ITT. Ġew evalwati wkoll l-analiżi ta' sensitività ta' endpoints ta' effikaċja primarja fil-popolazzjoni Kwalifikata b'Protokoll (PQ). L-analiżi ta' l-effikaċja fil-popolazzjoni PQ huma konsistenti ma' l-analiżi fil-popolazzjoni ITT u jikkonfermaw li AC m'humix inferjuri għal GC.

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u r-rata ta' rispons totali kienu simili fiż-żewġ ferġat ta' trattament: Il-medjan ta' PFS kien ta' 4.8 xhur għal ALIMTA flimkien ma' cisplatin kontra 5.1 xhur għal gemcitabine flimkien ma' cisplatin (proporzjon aġġustat ta' riskju 1.04; 95% CI = 0.94-1.15), u r-rata ta' rispons totali kien 30.6% (95% CI = 27.3- 33.9) għal ALIMTA flimkien ma' cisplatin kontra 28.2% (95% CI = 25.0-31.4) għal gemcitabine flimkien ma' cisplatin. Id-*data* tal-PFS ġew parzjalment ikkonfermati minn sħarriġ indipendenti (400/1725 pazjent ġew magħzula b' mod arbitrarju għall-istħarriġ).

L-analiżi ta' l-impatt ta' l-istologija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet differenzi statistikament sinifikanti fis-sopravivenza skont il-ferġa ta' trattament, ara t-tabella hawn taht.

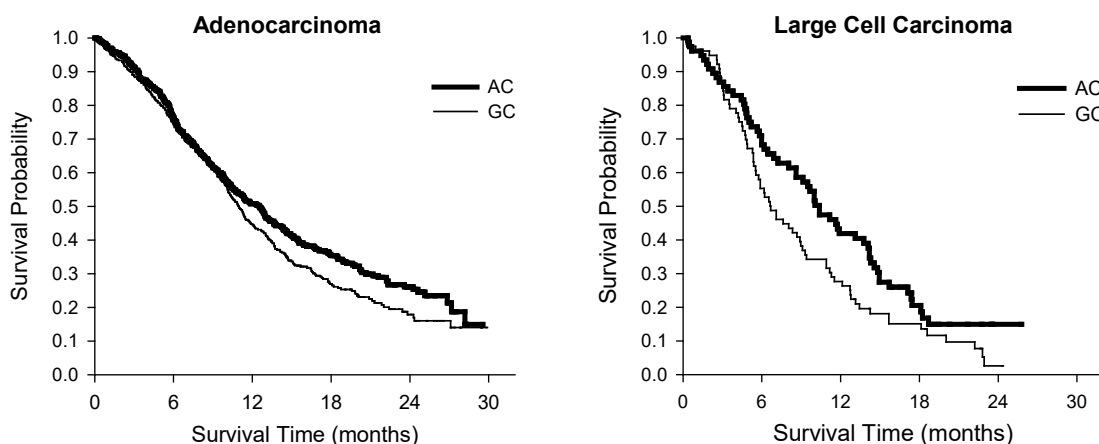
**Tabella 7 L-Effikaċja ta' ALIMTA + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-linja ta' trattament tal-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar – popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.**

Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI)				Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur-p ta' superjorit à
	ALIMTA + cisplatin		Gemcitabine + cisplatin			
Popolazzjoni ITT (N = 1725)	10.3 (9.8 – 11.2)	N=862	10.3 (9.6 – 10.9)	N=863	0.94 <sup>a</sup> (0.84 – 1.05)	0.259
Adenokarċinoma (N=847)	12.6 (10.7 – 13.6)	N=436	10.9 (10.2 – 11.9)	N=411	0.84 (0.71–0.99)	0.033
Ċellula kbira (N=153)	10.4 (8.6 – 14.1)	N=76	6.7 (5.5 – 9.0)	N=77	0.67 (0.48–0.96)	0.027
Oħrajn (N=252)	8.6 (6.8 – 10.2)	N=106	9.2 (8.1 – 10.6)	N=146	1.08 (0.81–1.45)	0.586
Ċellula tat-tip squamous (N=473)	9.4 (8.4 – 10.2)	N=244	10.8 (9.5 – 12.1)	N=229	1.23 (1.00–1.51)	0.050

Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza; ITT = intenzjoni li tittratta; N = daqs tal-popolazzjoni kollha

<sup>a</sup> Statistika sinifikanti biex ma tkunx inferjuri, bl-intervall ta' kunfidenza għal HR kollu kemm hu hafna taht il-margni ta' 1.17645 li turi li m'hemm inferjorità (p < .001).

### Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istoloġija



Ma dehrux differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' Alimta flimkien ma' cisplatin fis-sottogruppi ta' istoloġija.

Pazjenti ttrattati b'ALIMTA u cisplatin kellhom bżonn ta' anqas trasfużjonijiet (16.4% kontra 28.9%, p<0.001), trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-dem (16.1% kontra 27.3%, p<0.001) u trasfużjonijiet ta' plejtlits (1.8% kontra 4.5%, p=0.002). Il-pazjenti kellhom bżonn ukoll ta' anqas għotjiet ta' erythropoietin/darbopoietin (10.4% kontra 18.1%, p<0.001), G-CSF/GM-CSF (3.1% kontra 6.1%, p=0.004), u preparazzjonijiet ta' ħadid (4.3% kontra 7.0%, p=0.021).

### NSCLC, trattament ta' manteniment

#### JMEN

Studju ta' Fazi 3 kkontrollat bil-plaċebo, open-label, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' manteniment b' ALIMTA flimkien mal-aħjar trattament ta' sosteniment (AKS) (n = 441) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' AKS (n = 222) f'pazjenti b'Kanċer tal-Pulmun Mhux b'Ċelluli Żgħar (NSCLC) lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku

(Stadju IV) u li magħmlux progress wara 4 ċikli ta' trattament doppju (doublet) tal-ewwel linja li kien fiha Cisplatin jew Carboplatin flimkien ma' Gemcitabine, Paclitaxel jew Docetaxel. Trattament doppju tal-ewwel linja li kien fiha Alimta ma kinitx inkluża. Il-pazjenti kollha inklużi f'dan l-istudju kellhom stat ta' ghemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċevew trattament ta' manteniment sakemm ma kienx hemm progress fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà bdew jiġu kkalkulati minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li ntemmet l-ewwel linja (l-induzzjoni) ta' trattament. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'ALIMTA u 3.5 ċikli ta' placebo. Kien hemm total ta' 213-il pazjent (48.3%) li temmew  $\geq 6$  ċikli u total ta' 103 pazjenti (23.4%) li temmew  $\geq 10$  ċikli ta' trattament b'ALIMTA.

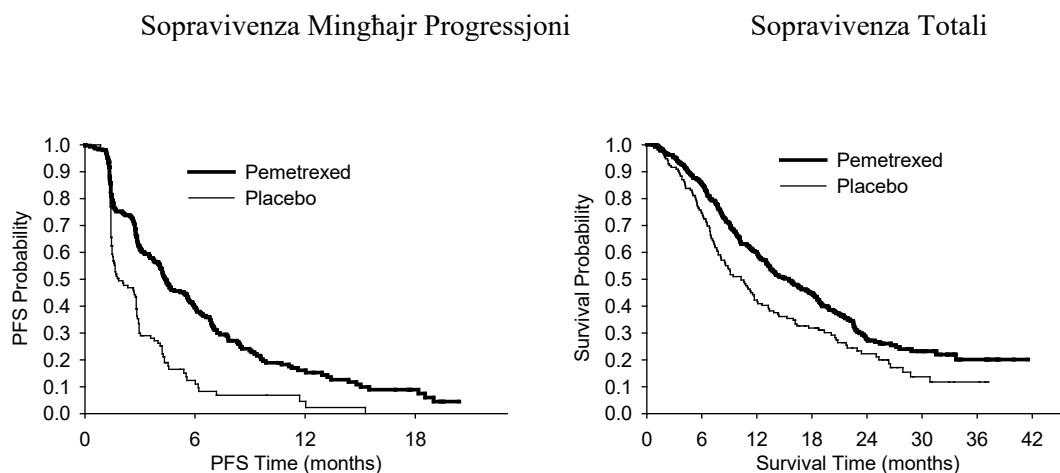
L-istudju laħaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' Alimta fuq dik il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (hazard ratio = 0.60, 95% CI = 0.49-0.73, p < 0.00001). Analizi indipendenti tar-radjografiji tal-pazjenti kkonfermat ir-riżultati tal-evalwazzjoni tal-investigatur dwar il-PFS. Il-medjan tal-OS tal-popolazzjoni in ġenerali (n= 663) kien ta' 13.4 xhur għall-fergħa ta' ALIMTA u ta' 10.6 xhur għall-fergħa tal-placebo, hazard ratio= 0.79 (95% CI = 0.65 - 0.95; p = 0.01192).

Konsistenti ma' studji oħra ta' ALIMTA, f'JMEN giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istologija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (n= 430, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien ta' 4.4 xhur għall-fergħa ta' ALIMTA u ta' 1.8 xhur għall-fergħa tal-placebo, hazard ratio = 0.47, 95 % CI = 0.37-0.60, p= 00001. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (n= 481) kien ta' 15.5 xhur għall-fergħa ta' ALIMTA u ta' 10.3 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.70, 95% CI = 0.56-0.88, p=0.002). Meta tinkludi l-fażi tal-induzzjoni l-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous kien ta' 18.6 xhur għall-fergħa ta' ALIMTA u ta' 13.6 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio =0.71, 95% CI = 0.56-0.88, p = 0.002).

Ir-riżultati tal-PFS u l-OS f'pazjenti b'istologija ta' squamous cell ma jindikaw ebda vantaġġ ta' ALIMTA fuq placebo.

Bejn is-sottogruppi ta' istologija ma ġew osservati ebda differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' ALIMTA.

**JMEN: Dijagrammi Kaplan Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u sopravivenza totali ALIMTA kontra placebo f'pazjenti b' NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous:**





## PARAMOUNT

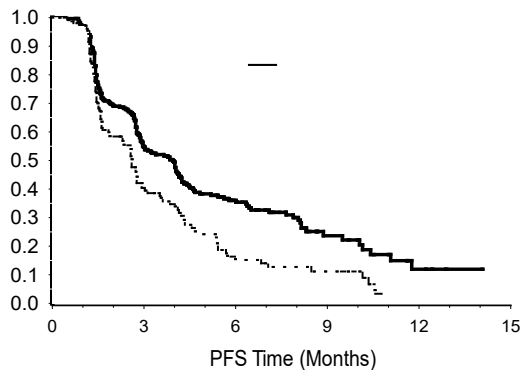
Studju ta' Fazi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkomplija ta' manteniment b' ALIMTA flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), ħlief meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous u li ma wrew ebda progress wara 4 ċikli ta' trattament primarju doppju ta' ALIMTA flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew it-trattament b'ALIMTA flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jieħdu trattament ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għat-trattament inizjali ta' ALIMTA flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula biex jirċievu t-trattament ta' manteniment irid ikollhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Iż-żmien medjan mill-bidu tat-trattament inizjali b'ALIMTA flimkien ma' cisplatin sal-bidu tat-trattament ta' manteniment kien ta' 2.96 ta' xahar kemm fil-fergħa ta' pemetrexed u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju rċevew it-trattament ta' manteniment sakemm kien hemm avanz fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li t-trattament primarju (inizjali) kien komplut. Pazjenti rċevew medjan ta' 4 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'ALIMTA u 4 ċikli ta' placebo. Total ta' 169 pazjent (47.1%) spicċaw ≥ 6 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'ALIMTA, li jirrappreżentaw għallinqas 10 ċikli shaħ ta' ALIMTA.

L-istudju laħaq il-punt primarju tiegħu u wera tiġib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' ALIMTA meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo (n=472, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti; medjan ta' 3.9 ta' xahar u 2.6 ta' xahar rispettivament) (hazard ratio = 0.64, 95% CI = 0.51-0.81, p = 0.0002). L-istudju indipendenti tar-radjoġrafiji tal-pazjenti kkonferma s-sejbiet tal-investigatur dwar l-evalwazzjoni tal-PFS. Għal dawk il-pazjenti magħżula b'mod arbitrarju, kif mkejjel mill-bidu tat-trattament primarju inizjali ta' ALIMTA flimkien ma' cisplatin, il-medjan tal-PFS evalwat mill-investigatur kien ta' 6.9 xhur għall-fergħa ta' ALIMTA u ta' 5.6 ta' xahar għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.59, 95% CI = 0.47-0.74).

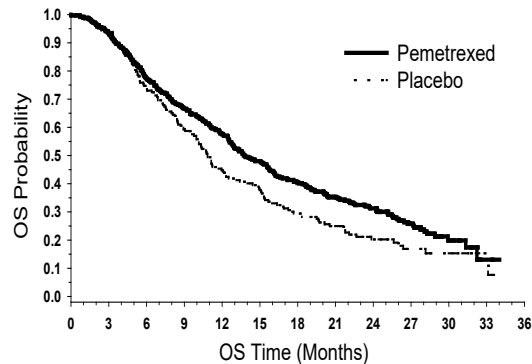
Wara li nbeda t-trattament b'ALIMTA flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), it-trattament b'ALIMTA kien statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95% CI=0.64-0.96, p=0.0195). Fil-ħin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu ħajjin jew ma baqgħux jigu segwiti fuq il-fergħa ta' ALIMTA kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett fit-trattament b'ALIMTA kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inklużi stadju tal-marda, rispons fil-bidu, ECOG PS, stat ta' tipjip, sess, istologija u età) u simili għal dak osservat fl-analiżi mhux aġġustati ta' OS u PFS. Ir-rati ta' sopravivenza għall-ewwel sena u għat-tieni sena għal pazjenti fuq ALIMTA kienu ta' 58% u 32% rispettivament meta mqabbla ma' 45% u 21% għal pazjenti fuq placebo. Mill-bidu tat-trattament primarju inizjali ta' ALIMTA flimkien ma' cisplatin, l-OS medjan tal-pazjenti kien ta' 16.9 xhur għall-fergħa ta' ALIMTA u ta' 14.0 xhur għall-fergħa ta' placebo (hazard ratio= 0.78, 95% CI= 0.64-0.96). Il-persentaġġ ta' pazjenti li rċevew trattament wara l-istudju kien ta' 64.3% għal ALIMTA u 71.7% għal placebo.

**PARAMOUNT: Dijagrammi Kaplan Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u Sopravivenza Totali (OS) għat-tkomplija ta' manteniment b'ALIMTA kontra placebo f'pazjenti b'NSCLC minbarra dawk fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (kkwantifikat permezz ta' għażla b'mod arbitrarju)**

Sopravivenza Mingħajr Progressjoni



Sopravivenza Totali



Il-profil ta' sigurtà dwar il-manteniment b'ALIMTA kienu simili għaż-żewġ studji JMEN u PARAMOUNT.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ghoti ta' pemetrexed bhala medicina wehidha, il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed ġew evalwati f' dozi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m<sup>2</sup> infużi fuq perijodu ta' għaxar minuti f' 426 pazjent bil-kanċer li kellhom diversi tumuri solidi. Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fiss ta' 9 l/m<sup>2</sup>. Studji *in vitro* jindikaw li madwar 81% ta' pemetrexed jintrabat mal-proteini tal-plażma. Ir-rabta ma kinitx influwenzata b'mod partikolari minn gradi differenti ta' indeboliment tal-kliwi. Pemetrexed jiġi metabolizzat b'mod limitat fil-fwied. Pemetrexed jiġi primarjament eliminat fl-awrina, b'70% sa 90% tad-doża mgħotija rkuprata mingħajr ebda modifikazzjoni fl-awrina fl-ewwel 24 siegħa minn meta tkun ngħatat id-doża. Studji *in vitro* juru li b'mod attiv OAT3 (organic anion transporter) inixxi lil pemetrexed. It-tneħħija sistemika totali ta' Pemetrexed hija ta' 91.8 ml/min u l-half-life ta' l-eliminazzjoni mill-plażma hija ta' 3.5 sigħat f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (tneħħija tal-kreatinina ta' 90 ml/min). Il-varjabilità fit-tneħħija bejn il-pazjenti hija moderata f'perċentwali ta' 19.3%. L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' Pemetrexed jiżiedu proporzjonament mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi ċikli ta' trattament.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed mhumiex influwenzati bl-ghoti fl-istess hin ta' cisplatin. Is-supplimentazzjoni ta' folic acid b'mod orali u tal-vitamina B<sub>12</sub> minn ġol-muskoli ma jinfluwenzawx il-farmakokinetika ta' pemetrexed.

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-ghoti ta' pemetrexed lill-ġrieden tqal irriżulta fi tnaqqis fil-vijabilità tal-fetu, tnaqqis fil-piż tal-fetu, f'xi strutturi skeletal ma kinitx kompluta l-ossifikazzjoni, u cleft palate.

L-ghoti ta' pemetrexed lill-ġrieden maskili rriżulta f'tossicità fis-sistema riproduttiva, kkaratterizzata b'rati mnaqqsa ta' fertilità u atrofiya testikulari. Fi studju magħmul f'kelb tar-razza beagle, fejn għet mogħtija injezzjoni bolus minn ġol-vini għal 9 xhur, ġie osservat tibdil fit-testikoli (deġenerazzjoni/nekrozi ta' l-epitelju seminiferu). Dan jissuġġerixxi li pemetrexed jista' jdgħajjef il-fertilità maskili. Il-fertilità femminili ma għetx investigata.

Pemetrexed ma kienx mutageniku kemm fl-studju *in vitro* ta' aberrazzjoni kromosomali li sar fuq iċ-ċelluli ovarji tal-ħamster Ĉiniż kif ukoll fl-istudju Ames. Fl-istudju mikronukleju in vivo li sar fil-gurdien, deher li pemetrexed huwa klastogeniku.

Ma sarux studji biex jitkejjel il-potenzjal karċinoġeniku ta' pemetrexed.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol  
Hydrochloric acid  
Sodium hydroxide

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Pemetrexed huwa fizikament inkompatibbli ma dilwenti li fihom calcium, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer. Fin-nuqqas ta' studji oħra ta' kompatibilità, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuħ

3 snin

#### Soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni

Meta ppreparati kif suppost, is-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' ALIMTA ma jkun fihom ebda preservattiv antimikrobiku. L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed għet ippruvata għal 24 siegħa f' temperatura ta' friġġ. Minħabba l-fatt mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-risponsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f' temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

#### Kunjett mhux miftuħ

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

#### ALIMTA 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu li fih 100 mg ta' pemetrexed  
Pakkett b'kunnett wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### ALIMTA 500 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu li fih 500 mg ta' pemetrexed  
Pakkett b'kunnett wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

1. Uża teknika asettika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-għoti ta' l-infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' ALIMTA li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-għoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. ALIMTA 100 mg  
Irrikostitwixxi kunjetti ta' 100 mg b'4.2 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

### ALIMTA 500 mg

Irrikostitwixxi kunjetti ta' 500 mg b'20 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab ikun inħall kompletament. Is-soluzzjoni li tirriżulta hija ċara u tvarja minn bla kulur sa kulur safrani jew safrani fl-aħdar mingħajr ma tiġi affettwata b'mod negattiv il-kwalità tal-prodott. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi bejn 6.6 u 7.8. **Ikun meħtieġ iżjed dilwizzjoni**

4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-għoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin.
6. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mogħtija permezz ta' injezzjoni jridu jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed għandhom isiru b'attenzjoni kif isir b'sustanzi oħra kontra l-kanċer u potenzjalment tossiċi. Hu rakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mal-membrani mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhux visikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-estraważjoni ta' pemetrexed. Ġew irrapporati xi każijiet ta' estravażjoni ta' pemetrexed, li ma ġewx meqjusa bħala serji mill-investigatur. L-estraważjoni għandha tiġi kkontrollata permezz tal-prattika lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhumiex visikanti.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

## 8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/290/001

EU/1/04/290/002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Settembru 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Settembru 2009

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq il-website tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-  
PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tal-PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ALIMTA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni pemetrexed

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium).

Wara r-rikostituzzjoni (ara l-fuljett ta' tagħrif), kull kunjett fih 25 mg/ml ta' pemetrexed.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u dilwizzjoni  
Għall-użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

Għad-data ta' skadenza tal-prodott rikostitwit aqra l-fuljett.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi b'mod xieraq kull haġa li ma ntuzatx.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/290/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

ALIMTA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
pemetrexed  
Għall-użu għal ġol-vini.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}  
Għad-data ta' skadenza tal-prodott rikostitwit aqra l-fuljett.

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ALIMTA 500mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni pemetrexed

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 500mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium).

Wara r-rikostituzzjoni (ara l-fuljett ta' tagħrif), kull kunjett ikun fih 25mg/ml ta' pemetrexed.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu ta' darba biss.  
Għall-użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u dilwizzjoni  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}  
Għad-data ta' skadenza tal-prodott rikostitwit aqra l-fuljett.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi b'mod xieraq kull haġa li ma ntuzatx.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/290/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

ALIMTA 500mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
pemetrexed  
Għall-użu għal ġol-vini.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA'SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}  
Għad-data ta' skadenza tal-prodott rikostitwit aqra l-fuljett.

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

500mg

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Alimta 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni**  
**Alimta 500 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni**

pemetrexed

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tibda tieġu din il-medicina. peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu ALIMTA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ALIMTA
3. Kif għandek tuża ALIMTA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ALIMTA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu ALIMTA u għalxiex jintuża**

ALIMTA hija medicina li tintuża fit-trattament tal-kanċer.

ALIMTA tingħata flimkien ma' cisplatin, medicina oħra kontra l-kanċer, bħala trattament għal mesoteljoma plewrali malinna, tip ta' kanċer li jaffettwa r-rita tal-pulmun, lil pazjenti li jkunu għadhom ma ngħatawx kimoterapija.

ALIMTA jintuża wkoll, flimkien ma' cisplatin, fit-trattament inizjali ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun f'stadju avanzat.

ALIMTA jista' jiġi mogħti lilek jekk għandek kanċer tal-pulmun fi stat avanzat, jekk il-marda tiegħek irrispondiet għat-trattament jew jekk ma tantx kien hemm tibdil wara l-ewwel kimoterapija.

ALIMTA jintuża wkoll fit-trattament ta' pazjenti b'stadju avanzat tal-kanċer tal-pulmun fejn il-marda nfirxet iżjed wara li tkun intuzat kimoterapija inizjali oħra.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ALIMTA**

##### **Tużax ALIMTA**

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal pemetrexed jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk qiegħda tredda', trid twaqqaf it-treddiġh waqt it-trattament b'ALIMTA.
- jekk ħadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tieġu tilqima kontra l-yellow fever.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tal-isptar qabel ma tirċievi ALIMTA.

Jekk bħalissa għandek jew fil-passat kellek xi problemi fil-kliewi, kellem lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar fl-isptar għalix jista' jkun li ma tkunx tista' tieġu ALIMTA.

Qabel kull infużjoni ser jittehdulek kampjuni tad-demm tiegħek biex jiġi evalwat jekk għandekx funzjoni suffiċjenti tal-kliewi u tal-fwied u jekk għandekx biżżejjed ċelluli tad-demm biex tinghata ALIMTA. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża jew jistenna ftit iehor biex jagħtik it-trattament skont il-kundizzjoni ġenerali tiegħek u jekk l-għadd ta' ċelluli tad-demm tiegħek ikun baxx wisq. Jekk tkun qed tinghata cisplatin ukoll, it-tabib tiegħek ser jara li tkun idratat sew u li tinghata trattament xieraq kontra r-rimettar qabel u wara li tinghata cisplatin.

Jekk kellek jew se jkollok trattament permezz tar-radjazzjoni, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax meta tiegħu ALIMTA, kmieni jew tard fit-trattament jista' jkollok reazzjoni għar-radjazzjoni.

Jekk dan l-aħħar ħadt xi tilqim, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax hemm il-possibbiltà li dan jikkawża xi effetti ħżiena meta tiegħu ALIMTA..

Jekk għandek mard tal-qalb jew passat mediku ta' mard tal-qalb, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek akumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-pulmun tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jneħħilek dak il-fluwidu qabel ma jagħtik ALIMTA.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fit-tfal u fl-adolexxenti, peress li m'hemm x esperjenza b'din il-medicina fit-tfal u fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena..

### **Mediċini oħra u ALIMTA**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu xi mediċini għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni (nefħa), bħal mediċini msejha "mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi" (NSAIDs), fosthom mediċini li jinxtrow mingħajr riċetta tat-tabib (bħal ibuprofen). Hemm ħafna tipi ta' NSAIDs b'tul ta' żmien ta' attività differenti. It-tabib tiegħek jgħidlek liema mediċini tista' tiegħu u meta tista' teħodhom skont id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' ALIMTA u/jew l-istat tal-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Jekk għandek xi dubju, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk xi mediċini li għandek humiex NSAIDs.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

### **Tqala**

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, **għid lit-tabib tiegħek**. L-użu ta' ALIMTA għandu jiġi evitat waqt it-tqala. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju potenzjali li tiegħu ALIMTA waqt it-tqala. In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'ALIMTA u għal 6 xhur wara li jkun rċewew l-aħħar doża.

### **Treddiġh**

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek.

It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'ALIMTA.

### **Fertilità**

L-irġiel għandhom jinghataw parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 3 xhur wara t-trattament b'ALIMTA u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'ALIMTA u sa 3 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt it-trattament jew fit-3 xhur ta' wara li tkun ħadt it-trattament, hu parir mingħand it-tabib tiegħek jew l-ispizjar tiegħek. ALIMTA jista' jaffettwa l-kapaċità tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek biex tiegħu parir dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda t-terapija tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' thossok għajjen b'ALIMTA. Oghqod attent meta ssuq jew thaddem magni.

## **ALIMTA fih sodium**

### Alimta 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

ALIMTA 100 mg fih inqas minn mmol 1 (23 mg) ta' sodium, jiġifieri tista' tghid li huwa 'nieqes mis-sodium'.

### Alimta 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

ALIMTA 500 mg fih 54 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali f' melh għat-tisjir/ikel) f' kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 2.7 % tat-teħid massimu fid-dieta rakkomandat ta' kuljum ta' sodium għal adult.

## **3. Kif għandek tuża ALIMTA**

Id-doża ta' ALIMTA hi 500 milligramma għal kull metru kwadru ta' l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Jitkejjillek it-tul u jitteħidlek il-piż biex tinhadem l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek juża din l-erja tas-superfiċje tal-ġisem biex jaħdimlek id-doża korretta. Din id-doża tista' tiġi aġġustata, jew it-trattament jista' jiġi ttardjat skont l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek. Qabel ma' jingħatalek, it-trab ta' ALIMTA jiġi mħallat ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride, mill-ispizjar ta' l-ispitar, infermier jew tabib.

ALIMTA jingħatalek dejjem b'infużjoni f' waħda mill-vini tiegħek. L-infużjoni ddum madwar 10 minuti.

Meta tuża ALIMTA flimkien ma' cisplatin:

It-tabib jew spizjar ta' l-ispitar jaħdem id-doża li għandek b'zonn skont it-tul u l-piż tiegħek. Cisplatin ukoll jingħata b'infużjoni f' waħda mill-vini tiegħek, u jingħata madwar 30 minuta wara li tkun spiċċat l-infużjoni ta' ALIMTA. L-infużjoni ta' cisplatin tieħu madwar sagħtejn.

Ġeneralment l-infużjoni tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra:

Kortikosteroidi: it-tabib tiegħek jordnalek pilloli ta' l-isteroidi (ekwivalenti għal 4 milligrammi ta' dexamethasone darbtejn kuljum) li jkollok b'zonn tieħu l-ġurnata ta' qabel, dakinhar u l-ġurnata ta' wara t-trattament b'ALIMTA. Din il-mediċina tingħatalek sabiex titnaqqas il-frekwenza u s-severità ta' reazzjonijiet fil-ġilda li jista' jkollok waqt it-trattament tiegħek kontra l-kanċer.

Supplimentazzjoni b'vitamini: it-tabib tiegħek jordnalek folic acid (vitamina) orali jew xi prodott multivitaminiku li fih folic acid (350 sa 1000 microgramma) li trid tieħu darba kuljum waqt it-trattament b'ALIMTA. Trid tieħu mill-inqas 5 dozi matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' ALIMTA. Trid tkompli tieħu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' ALIMTA. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B<sub>12</sub> (1000 microgramma) fil-ġimgħa ta' qabel li tingħata ALIMTA u mbagħad madwar kull 9 ġimgħat (li jikkorrispondu għal 3 korsijiet ta' trattament b'ALIMTA). Il-vitamina B<sub>12</sub> u folic acid jingħatawlek sabiex jitnaqqas l-effetti tossiċi possibbli tat-trattament kontra l-kanċer.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Għandek minnufih tghid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi haġa minn dawn li ġejjin:

- Deni jew infezzjoni (rispettivament, komuni jew komuni ħafna): jekk għandek temperatura ta' 38°C jew aktar, għarqan jew għandek sinjali oħra ta' infezzjoni (peress li jista' jkollok ċelluli

bojod tad-demm inqas min-normal, li huwa komuni hafna). L-infezzjoni (sepsis) tista' tkun serja u tista' twassal għall-mewt.

- Jekk tibda thoss uġiġh f'sidrek (komuni) jew ikollok il-qalb thabbat b'rata mgħaġġla (mhux komuni).
- Jekk thoss uġiġh, hmura, nefha jew griċhi f'halqek (komuni hafna).
- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni hafna) / sensazzjoni ta' hruq jew tingiż (komuni), jew deni (komuni). B'mod rari, ir-reazzjonijiet tal-ġilda jistgħu jkunu serji u jwasslu għall-mewt. Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek jekk ikollok raxx sever jew ħakk jew jkollok hafna nfafet (Is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew Toxic epidermal necrolysis).
- Jekk thossok għajjen, thossok li ġej xi hass ħazin, tispicċa bla nifs faċilment, jew jekk tidher pallidu (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni hafna).
- Jekk ikollok telf ta' demm mill-ħanek, mill-imnieher jew mill-ħalq jew telf ta' demm li ma jistax jieqaf, awrina li għandha kulur ħamrani jew jagħti fir-roża, ikollok tbengi li mhux mistenni (peress li jista' jkollok inqas plejtlits fid-demm min-normal, li huwa komuni).
- Jekk f'daqqa waħda thossok qed/a taqta' nifsek, uġiġh qawwi f'sidrek jew sogħla b'katarru li jkun fih id-demm (mhux komuni) (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekondarji ta' ALIMTA jistgħu jinkludu:

*Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn 1 minn kull 10 persuni)*

Infezzjoni

Faringite (griżmejn juġġu)

Ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demm)

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm

Livell baxx ta' emoglobina

Uġiġh, hmura, nefha u griċhi f'halqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Ġilda li twaqqa' l-qxur

Testijiet tad-demm anormali li juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi

Telqa (Għeja)

*Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)*

Infezzjoni fid-demm

Deni b'ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demm)

Għadd baxx ta' plejtlits

Reazzjoni allergika

Telf ta' fluwidi mill-ġisem

Tibdil fit-toġhma

Ħsara fin-nervituri motorji li tista' tikkawża dgħjufija tal-muskoli u atrofiya (thassir) l-aktar fid-dirgħajn u fir-riglejn

Ħsara fin-nervituri sensorji li tista' tikkawża telf ta' sensazzjoni, uġiġh ta' hruq u mixja mxengla

Sturdament

Infjammazzjoni jew nefha tal-konguntive (il-membrana li tiksi l-kpiepel tal-għajnejn u tgħatti l-abjad tal-għajn)

Għajn xotta

Għajnejn idemmġu

Xuttaġni tal-konguntive (il-membrana li tiksi il-kpiepel tal-għajnejn u tgħatti l-abjad tal-għajn) u tal-kornea (il-parti ċara ta' quddiem l-iris u l-ħabba tal-għajn).

Nefha tal-kpiepel tal-għajnejn

Disturbi fl-għajn b'xuttaġni, dmugh, irritazzjoni u/jew uġiġh

Insuffiċjenza kardijaka (Kondizzjoni li taffettwa kemm jifilhu jippompjaw il-muskoli tal-qalb)

Ritmu mhux regolari tal-qalb

Indiġestjoni

Stitikezza  
Ugħigh addominali  
Fwied: zieda fil-kimiċi fid-demmm magħmula mill-fwied  
Zieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda  
Hakk fil-ġilda  
Raxx mal-ġisem fejn kull marka tidher bħal ċirku aħmar  
Twaqqiġh ta' xagħar  
Urtikarja  
Kliewi jieqfu jaħdmu  
Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi  
Deni  
Ugħigh  
Fluwidu żejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefħa  
Ugħigh fis-sider  
Infjammazzjoni u ulċerazzjoni tal-membrana mukoża li tiksi l-passaġġ diġestif

*Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)*  
Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor,bojod tad-demmm u tal-plejtlits  
Attakk ta' puplesija  
Tip ta' attakk ta' puplesija fejn tinstadd arterja li tgħaddi għall-moħħ  
Fsada ġewwa l-kranju  
Anġina (Ugħigh tas-sider ikkawżat minn tnaqqis fil-fluss tad-demmm lill-qalb)  
Attakk tal-qalb  
Djuqija jew sadd tal-arterji koronarji  
Zieda fir-ritmu tal-qalb  
Tnaqqis fid-distribuzzjoni tad-demmm fid-dirgħajn u fir-riġlejn  
Sadd ta' waħda mill-arterji pulmonarji fil-pulmuni tiegħek  
Infjammazzjoni u formazzjoni ta' qoxra fil-membrana li tiksi l-pulmuni bi problemi biex tieħu n-nifs  
Hruġ ta' demmm aħmar jgħajjat mill-anu  
Fsada fil-passaġġ gastrointestinali  
Fqigh tal-musrana  
Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-esofagu  
Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-musrana l-kbira, fejn jista' jkun hemm ukoll fsada intestinali jew rettali (dehret biss flimkien ma' cisplatin)  
Infjammazzjoni,edima,eritema u ulċerazzjoni tas-superfiċje mukożali tal-esofagu kkawżat minn terapija ta' radjazzjoni  
Infjammazzjoni tal-pulmun ikkawżat minn terapija ta' radjazzjoni

*Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)*  
Il-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demmm  
Xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa)  
Kondizzjoni infjammatorja tal-fwied  
Hmura fil-ġilda  
Raxx fil-ġilda li tiżviluppa f'post fejn preċedement kien hemm ir-radjazzjoni fuqha

*Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna)*  
Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti r-rotob  
Sindromu ta' Stevens-Johnson (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda u fil-membrani mukożi li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)  
Nekrolizi epidermali tossika (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)  
Disturb awtoimmuni li jirriżulta f'raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riġlejn, id-dirgħajn u l-addome  
Infjammazzjoni tal-ġilda kkaratterizzata mill-presenza ta' bullae mimlijin b'fluwidu  
Fragilità tal-ġilda, nfafet u ulċerazzjonijiet u l-ġilda trabbi qoxra  
Hmura, ugħigh u nefħa l-aktar tar-riġlejn  
Infjammazzjoni tal-ġilda u tax-xaħam ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)  
Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)  
Il-ġilda tinfjamma, ikun hemm il-ħakk, tiħmar, tinqasam u tiħrax

Ponot li jhokku b' mod intensiv

*Mhux magħruf: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli*

Tip ta' dijabete fejn il-kawża prinċipali tkun patoloġija tal-kliewi

Disturb tal-kliewi li tinvolvi l-mewt taċ-ċelluli epiteljali tat-tubuli li jiffirmaw it-tubuli renali

Inti jista' jkollok minn dawn is-sintomi u/ jew kundizzjonijiet. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli malli tibda tinduna b'xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji qeghdin jinkwetawk.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen ALIMTA**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

Soluzzjonijiet Rikostitwiti u ta' Infużjoni : Il-prodott għandu jintuża immedjatament. Meta ppreparati kif suppost, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed, ġiet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' frigg.

Din il-medicina għandha tintuża darba biss: kull fdal ta' soluzzjoni li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih ALIMTA**

Is-sustanza attiva hi pemetrexed.

ALIMTA 100 mg: Kull kunjett fih 100 milligramm ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium)

ALIMTA 500 mg: Kull kunjett fih 500 milligramm ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium)

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 25 mg/ml ta' pemetrexed., Qabel ma tingħata, ikun hemm bżonn ta' iżjed dilwizzjoni mill-persuna inkarigata li tipprovdli l-kura.

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

### **Kif jidherALIMTA u l-kontenut tal-pakkett:**

ALIMTA huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni go kunjett. Huwa trab lajofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar hadrani.

Huwa disponibbli f'pakketti ta' kunjett 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

**Manifattur**

Lilly France S.A.S.  
Rue du Colonel Lilly  
F-67640  
Fegersheim  
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91-663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}>**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>



<-----  
**It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti fil-qasam mediku:**

**Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi**

1. Uża teknika asettika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġhoti ta' l-infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' ALIMTA li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ġhoti ta' l-ammont miksub fuq it-tikketta.
3. ALIMTA 100 mg  
Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 100mg b'4.2 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

**ALIMTA 500 mg**

Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 500mg b'20 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab ikun inhall kompletament. Is-soluzzjoni li tirriżulta hija ċara u tvarja minn bla kulur sa kulur safrani jew safrani fl-aħdar mingħajr ma tiġi affettwata b'mod negattiv il-kwalità tal-prodott. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi bejn 6.6 u 7.8. **Ikun meħtieġ iżjed dilwizzjoni**

4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/ml(0.9%)sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalċju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
6. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mġhotija permezz ta' injezzjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

**Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni:** L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed għandhom isiru b'attenzjoni kif isir b'sustanzi oħra kontra l-kanċer u potenzjalment tossiċi. Hu rakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mal-membrani mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhuwiex visikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-estravażjoni ta' pemetrexed. Ġew irrapportati xi każijiet ta' estravażjoni ta' pemetrexed, li ma ġewx meqjusa bħala serji mill-investigatur. L-estravażjoni għandha tiġi kkontrollata permezz tal-prattika lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhumiex visikanti.