

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI 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 f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku. Dan hliet meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

Hliet meta l-istologija 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 immedjatament wara l-kimoterapija bbażata fuq il-platinum (ara sezzjoni 5.1).

ALIMTA huwa indikat bħala monoterapija fit-tieni linja ta' trattament f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku. Dan hliet meta l-istologija 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 ikkwalfikat fl-użu tal-kimoterapija kontra l-kanċer.

ALIMTA flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' ALIMTA hi ta' 500 mg/m² ta' l-erja tas-superfiċje tal-gisem (BSA) mogħtija bħala 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/m² 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/m² 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-ghada 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-tossiċità, 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 doži 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 B₁₂ (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 B₁₂ jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

Il-Monitoragg

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz ta' l-għadd shiħ taċ-ċelluli tad-dem, inkluz l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ghoti ta' kull kimoterapija għandhom jingħabru t-testijiet kimiċi tad-dem 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' ≥ 1500 ċelluli/mm³ u l-plejtlits għandhom ikunu $\geq 100,000$ ċelluli/mm³.

It-tneħħija tal-kreatinina għandha tkun ta' ≥ 45 ml/min.

It-total ta' bilirubina għandu jkun ≤ 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 ≤ 3 darbiet il-limitu massimu tan-normal. Alkaline Phosphatase, AST u ALT ≤ 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 toossiċità li mhijiex ematoloġika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. It-trattament jista' jiġi ttardjat biex il-pazjent ikollu żmien biex jirkupra. Meta jirkupra, il-

pazjent għandu jerga' jingħatalu t-trattament skont il-linji gwida fit-Tabelli 1,2 u 3, li japplikaw kemm meta ALIMTA jintuża bħala sustanza wahdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

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

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

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossiċità), 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.

TABELLA 2 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' ALIMTA (bħala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin– Tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi^{a,b}		
	Doża ta' ALIMTA (mg/m²)	Doża ta' cisplatin (mg/m²)
Kull tossiċità ta' Grad 3 jew 4 minbarra mukożite	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Kull dijarrea li teħtieġ 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

^a Kriterji ta' Tossiċità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

^b Minbarra n-newrotossiċità

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

TABELLA 3 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' ALIMTA (bħala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin - Newrotossiċità		
Grad CTC^a	Doża ta' ALIMTA (mg/m²)	Doża ta' cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100 % tad-doża ta' qabel	100 % tad-doża ta' qabel
2	100 % tad-doża ta' qabel	50 % tad-doża ta' qabel

^a Kriterji ta' Tossiċità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

It-trattament b'ALIMTA għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent ikollu xi tossiċità ematoloġika jew tossiċità li mhijiex ematoloġika ta' Grad 3 jew 4 wara li d-doża tkun tnaqqset darbejn jew minnufih jekk tkun osservata newrotossiċità 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 meħtieġ 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' ≥ 45 ml/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża ħlief daww 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 ≥ 1500 ċellula/mm³ u l-għadd ta' plejtlits ma jerga' jkun $\geq 100,000$ ċellula/mm³. It-tnaqqis tad-doża għaċ-ċikli sussegwenti huwa bbażat fuq l-għadd l-iktar baxx ta' ANC, fuq l-għadd tal-plejtlits u l-oġġla 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 B₁₂ qabel ma nbeda t-trattament. Għalhekk, il-pazjenti kollha ttrattati b'pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jiehdu folic acid u vitamina B₁₂ 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- kreatinina ta' inqas minn 45 ml/min. Għalhekk, l-użu ta' pemetrexed mhux rakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal- kreatinina ta' < 45 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'insuffiċjenza renali minn ħafifa għal moderata (tneħħija ta' kreatinina 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 ħafifa 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 ntūża flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn seħħew dawn il-każijiet, ħafna pazjenti kellhom fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' dawn il-komplikazzjonijiet, li kienet jinkludu d-diżidratazzjoni jew l-eżistenza minn qabel ta' pressjoni għolja jew tad-dijabete. Insidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrapportati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kemoterapewtiċi oħrajn. Ħafna minn dawn l-episodji għaddew hekk kif pemetrexed ġie rtirat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarment għal nekrozi tubulari akuta, funzjoni renali indebolita u sinjali u sintomi ta' insidus 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 minħabba 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 mijokardjaku u każijiet ċerebrovaskulari, ma kinux rappurtati ta' sikwit fi studji kliniċi b'pemetrexed, u dawn ħafna 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. Minħabba 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.

Gew 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 ohra u forom ohra 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, dijuretiċi 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-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

L-ghoti fl-istess żmien ta' pemetrexed u inibituri ta' OAT3 (*organic anion transporter 3*) (eż. probenecid, penicillin, *proton pump inhibitors* (PPIs)) jirriżulta f' dewmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. L-attenzjoni hi meħtieġa meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' pemetrexed.

F'pazjenti li jkollhom il-kliewi jaħdmu normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min), dożi għolja ta' mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs, bħal ibuprofen > 1600 mg/kuljum) kif ukoll doża għolja ta' acetylsalicylic acid (≥ 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 dożi għolja ta' NSAIDs jew ta' acetylsalicylic acid flimkien ma' pemetrexed lil pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min).

F'pazjenti li jkollhom insuffiċjenza renali hafifa għal moderata (tneħħija tal-kreatinina bejn 45 u 79 ml/min) l-ghoti ta' pemetrexed fl-istess żmien ma' NSAIDs (eż. Ibuprofen) jew acetylsalicylic acid f'dożi għoljin għandu jkun evitat minn jumejn qabel, dakinhar u sa jumejn wara l-ghoti 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-ghoti ta' pemetrexed fl-istess żmien f'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn hafifa għal moderata għandu jitwaqqaf mill-anqas minn 5 ijiem qabel, dakinhar u sa mill-inqas jumejn wara l-ghoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4). Jekk ikun hemm il-bżonn tal-ghoti 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' trombożi f'pazjenti bil-kanċer, l-użu ta' trattament antikoagulanti huwa frekwenti. Minhabba il-varjabilità intra-individwali għolja ta' l-istat ta' koagulazzjoni waqt il-mard u l-possibilità ta' interazzjoni bejn antikoagulanti 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'antikoagulanti orali.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

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-annimali 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).

Treddiġh

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

Fertilità

Minħabba 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-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, kien irrappurtat li pemetrexed jista' jikkawża l-gheja. 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 irrapportati 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-tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropinja, lewkopinja, tromboċitopinja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidhru bħala anoressija, dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, faringite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, żieda fit-aminotransferases, alopeċja, gheja, diżidratazzjoni, raxx,

infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li dehru b' mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Toxic epidermal necrolysis.

Lista f' forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 4 tnizzel l-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawsalita' assoċjata ma' pemetrexed użat jew bħala trattament ta' monoterapija jew flimkien ma' cisplatin mill-istudji prinċipali ta' registrazzjoni (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN u PARAMOUNT) u mill-perjodu wara li l-prodott tqiegħed fis-suq-

L-ADRs huma mnizzla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. Bħala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntuzat 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 tittiehed stima mid-data disponibbli)

Tabella 4. Il-frekwenzi tal-grad i kollha tal-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawsalita' mill-istudji prinċipali ta' registrazzjoni: 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-Organ i (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-dem m u tas-sistema limfatika	Newtrogenija Lewkopenija Tnaqqis fl-emoglobina	Newtrogenija bid-deni Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits	Panċitopenija	Anemija emolitika awtoimmuni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-togħma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Incident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoraġġija intrakranjali			
Distrubi fl-ghajnejn		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 Arritmja supraventrikular i			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Embolizmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoreksija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugħiġ addominali	Emoragġija rettali Emoragġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofagite Kolite ^c			
Disturbi fil- fwied u fil- marrara		Żieda fl-alanine aminotransfera se Żieda fl- aspartate aminotransfera se		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esofjazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazz joni Hakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens- Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolit e bulloża akkwizita Edima eritematoża ^f Pseudoċellu lite Dermatite Ekzema Prurigo	

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinara	Tnaqqis fit-tnehhija tal-kreatinina Żieda fil-kreatinina fid-dem ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika Nekrozi tubular renali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Deni Ugħigh Edima Ugħigh fis-sider Infjammazzjoni mukoż				
Investigazzjonijiet		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minhabba radjazzjoni Pulmonite minhabba radjazzjoni	Fenomeni fejn reġgħu deher l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

^a bi jew mingħajr newtropenja

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estrematajiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi ta' doża eċċessiva li ġew irrapportati jinkludu: newtropenja, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polineuropatija sensitiva, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppressjoni tal-mudullun kif jixhdu n-newtropenja, t-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk, jista' jkun hemm, infezzjoni kemm bid-deni jew mingħajr deni, diarrea, u/jew mukożite. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taħt osservazzjoni u jittiehdilhom l-għadd tad-dem u għandhom jirċievu terapija ta' support kif xieraq. Fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' pemetrexed għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' calcium folinate/ folinic 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 obbjettiv wiehed. Taħdem billi tfixxkel proċessi metabolici kruċjali li jiddipendu mill-folat u li huma essenzjali għar-replikazzjoni ta' ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'iżjed minn obbjettiv wiehed billi jinibbixxi thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), u glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), li huma enzimi dipendenti fuq il-folat u huma kruċjali għall-bijosintesi *de novo* tan-nukleotidi thymidine u purine. Pemetrexed jittiehed ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-zewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jehel 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. Ġewwa 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'ħafna 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 rċew cisplatin waħdu.

Matul l-istudju, sabiex titnaqqas it-tossicità, ġew introdotti mat-terapija tal-pazjenti, folic acid f'doża baxxa u l-vitamina B₁₂ 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 ingħatat il-medicina taħt studju (mgħażula bl-addoċċ u ttrattati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċew folic acid u l-vitamina B₁₂ 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

	Pazjenti magħżula b' mod arbitrarju u ttrattati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
Parametru ta' effikaċja	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 ^a	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 ^a	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 ^a	0.001		0.001	
Ir-rata ta' rispons globali ^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	

Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza

^a p-value jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ fergħat

^b 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 wehida ALIMTA kienet studjata, f' 64 pazjent b' mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu ħadu ebda kimoterapija oħra, f' doża ta' 500 mg/m². Il-rata ta' respons 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 Jiġi Ttrattati (ITT), n = 283) u 7.9 xhur f' pazjenti ttrattati b' docetaxel (ITT n = 288). Il-kimoterapija li ngħatat qabel ma kinitx tinkludi l-ALIMTA. Analizi ta' l-impatt ta' l-istologija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet id-differenzi ta' ALIMTA kontra docetaxel għal kull tip ta' istologija minbarra l-istologiji 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 istologija 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

	ALIMTA	Docetaxel
Żmien ta' Sopravivenza (xhur)	(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	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (.82 – 1.16)	
Żmien sal-falliment tat-trattament (TTTF – xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (.71 - .997)	
Respons (n: eligibbli għar-respons)	(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 IIb 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' sensittività 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 magħżula b'mod arbitrarju għall-istħarriġ).

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

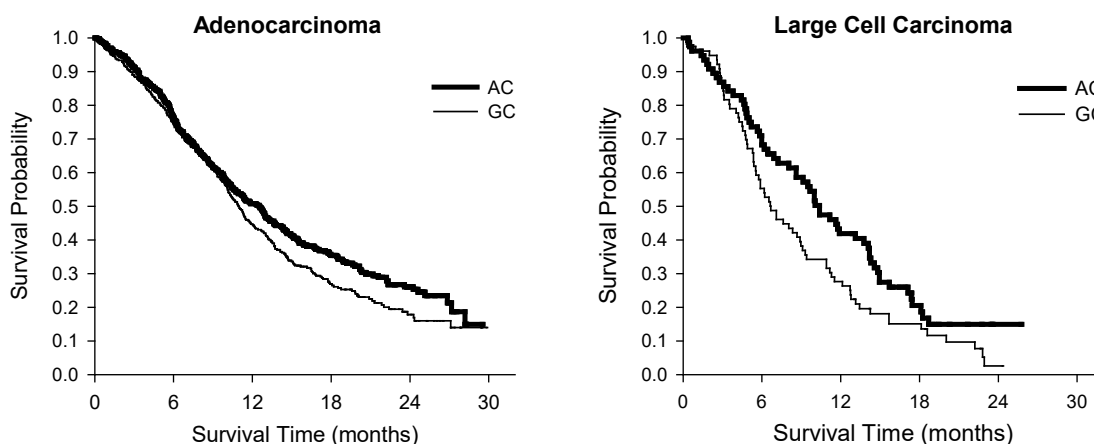
Tabella 7 L-Effikaċja ta' ALIMTA + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-linja ta' trattament tal-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar – popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.

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 ^a (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

^a Statistika sinifikanti biex ma tkunx inferjuri, bl-intervall ta' kunfidenza għal HR kollu kemm hu hafna taht il-marġni ta' 1.17645 li turi li m'hemmx 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-placebo, open-label, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' manteniment b' ALIMTA flimkien mal-aħjar trattament ta' sosteniment (AKS) ($n = 441$) ma' dik ta' placebo 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 inklużi. Il-pazjenti kollha inklużi f'dan l-istudju kellhom stat ta' ghemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċewew 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 rċewew 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 ≥ 6 ċikli u total ta' 103 pazjenti (23.4%) li temmew ≥ 10 ċikli ta' trattament b'ALIMTA.

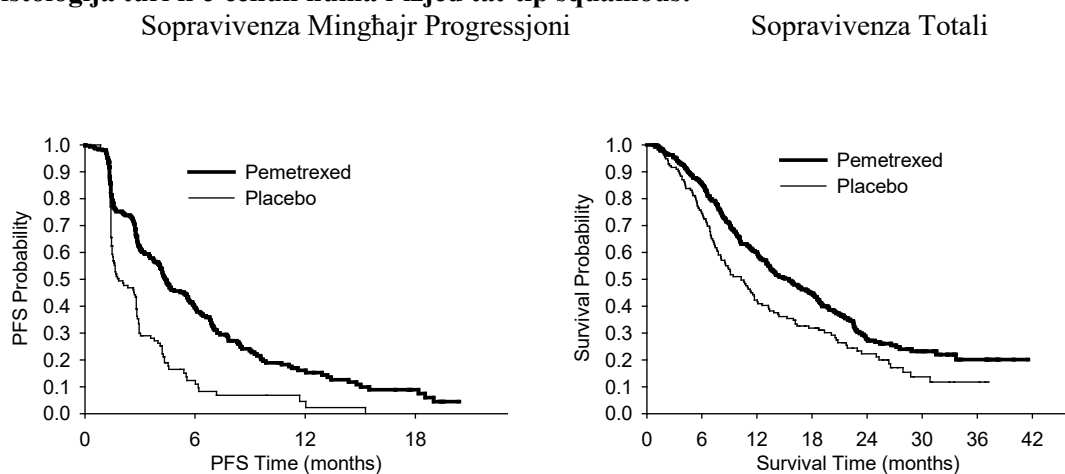
L-istudju lahaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' Alimta fuq dik il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (hazard ratio = 0.60, 95% CI = 0.49-0.73, $p < 0.00001$). 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-istoloġija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija 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, $p = 0.0001$. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija 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-istoloġija 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'istoloġija ta' squamous cell ma jindikaw ebda vantaġġ ta' ALIMTA fuq placebo.

Bejn is-sottogruppi ta' istoloġija 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-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous:



PARAMOUNT

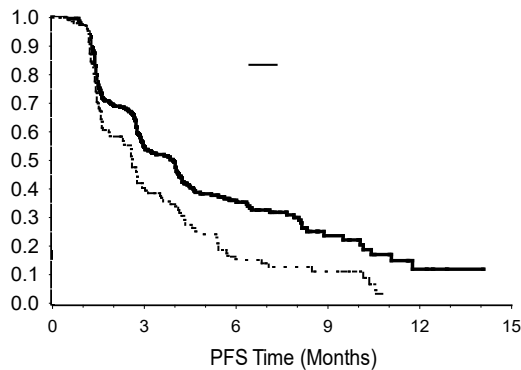
Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'haġna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkompliġa ta' manteniment b' ALIMTA flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), hliet 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 jiehdu 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 rċewew 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 rċewew 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 lahaq 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-radjografiji 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).

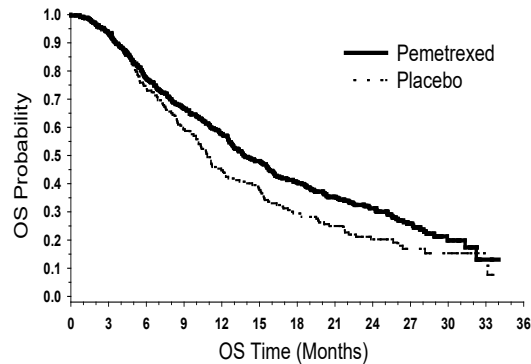
Wara li nbeda t-trattament b'ALIMTA flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), it-trattament b'ALIMTA kien statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95% CI=0.64-0.96, $p=0.0195$). Fil-hin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu haġġin jew ma baqgħux jiġu 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 rċewew 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-ġhoti ta' pemetrexed bħala medicina wehidha, il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed ġew evalwati f'dożi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m² 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/m². 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 jidiedu proporzjonament mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi ċikli ta' trattament.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed mhumieq influwenzati bl-ġhoti fl-istess hin ta' cisplatin. Is-supplimentazzjoni ta' folic acid b'mod orali u tal-vitamina B₁₂ minn ġol-muskoli ma jinfluwenzawx il-farmakokinetika ta' pemetrexed.

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

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

L-ġhoti ta' pemetrexed lill-ġrieden maskili rriżulta f'tossicità fis-sistema riproduttiva, kkaratterizzata b'rati mnaqqsa ta' fertilità u atrofija 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 Inkompatibbiltajiet

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 miftuh

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 fizika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed giet 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

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali

Għall-kundizzjonijiet 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 konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu li fih 100 mg ta' pemetrexed
Pakkett b'kunnett wiehed.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

ALIMTA 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu li fih 500 mg ta' pemetrexed
Pakkett b'kunnett wiehed.
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-ġhoti ta' l-infuzjoni 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 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 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' 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-ġhoti 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 rrakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi f'kontatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kontatt mal-membrani mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhuwiex visikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-estraważjoni ta' pemetrexed. Ġew irrapportati 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 mhuwiex 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 <https://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 MEDICINALI**

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-tqeghid 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-tqeghid 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).

ANNESS 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 gol-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. PREKAWZZJONIJIET 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 MEDICINALI**

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 MEDICINALI 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. PREKAWZZJONIJIET 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-infużjoni

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

pemetrexed

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tibda tiegħu 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-ispiżjar.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum 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-treddigh waqt it-trattament b'ALIMTA.
- jekk haadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tiegħu tilqima kontra l-yellow fever.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

Qabel kull infużjoni ser jittehdulek kampjuni tad-demmi tiegħek biex jiġi evalwat jekk għandekx funzjoni suffiċjenti tal-kliewi u tal-fwied u jekk għandekx biżżejjed ċelluli tad-demmi biex tingħata 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-demmi tiegħek ikun baxx wisq. Jekk tkun qed tingħata cisplatin ukoll, it-tabib tiegħek ser jara li tkun idratat sew u li tingħata trattament xieraq kontra r-rimettar qabel u wara li tingħata 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 haġt 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 akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-pulmun tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnehhilek dak il-fluwidu qabel ma jagħtik ALIMTA.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fit-tfal u fl-adolesxenti, peress li m'hemmx esperjenza b'din il-medicina fit-tfal u fl-adolesxenti 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 (nefha), bħal mediċini msejja "mediċini anti-infjammatorji li mhumix steroidi" (NSAIDs), fosthom mediċini li jinxtraw mingħajr riċetta tat-tabib (bħal ibuprofen). Hemm haġna 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 humix NSAIDs.

Jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu mediċini li jissejju *proton pump inhibitors* (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole u rabeprazole) użati għat-trattament ta' hruq ta' stonku u rigurġitazzjoni tal-aċtu.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew haġt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww 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 rċew l-aħħar doża.

Treddiġh

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek.

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

Fertilità

L-irġiel għandhom jingħataw 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 haġt 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. Ogħqod 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 l (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'melħ għat-tisjir/ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 2.7 % tat-teħid massimu fid-dieta rrakkomandat 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-superfċje tal-ġisem tiegħek. Jitkejjillek it-tul u jitteħidlek il-piż biex tinhadem l-erja tas-superfċje tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek juża din l-erja tas-superfċje 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-demm 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-ispiżjar ta' l-isptar, infermier jew tabib.

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

Meta tuża ALIMTA flimkien ma' cisplatin:

It-tabib jew spiżjar ta' l-isptar jaħdem id-doża li għandek bżonn skont it-tul u l-piż tiegħek. Cisplatin ukoll jingħata b'infużjoni f'wahda mill-vini tiegħek, u jingħata madwar 30 minuta wara li tkun spiċċat l-infużjoni ta' ALIMTA. L-infużjoni ta' cisplatin tiehu 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 bżonn tiehu 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 tiehu darba kuljum waqt it-trattament b'ALIMTA. Trid tiehu mill-inqas 5 dozi matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' ALIMTA. Trid tkompli tiehu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' ALIMTA. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B₁₂ (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 B₁₂ u folic acid jingħatawlek sabiex jitnaqqsu 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-ispiżjar 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-demmm 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 tħabbat b'rata mgħaġġla (mhux komuni).
- Jekk thoss uġiġh, ħmura, nefħa jew ġrieħi f'halqek (komuni hafna).
- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni hafna) / sensazzjoni ta' ħruq 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 ħażin, tispiċċa 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 tbenġil li mhux mistenni (peress li jista' jkollok inqas plejtlits fid-demmm 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-demmm (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 (ġriżmejn juġġu)

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

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm

Livell baxx ta' emoglobina

Uġiġh, ħmura, nefħa u ġrieħi f'halqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Ġilda li twaqqaq l-qxur

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

Telqa (Għeja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Infezzjoni fid-demmm

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

Għadd baxx ta' plejtlits

Reazzjoni allergika

Telf ta' fluwidi mill-ġisem

Tibdil fit-togħma

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

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

Sturdament

Infjammazzjoni jew nefħa 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).

Nefħa tal-kpiepel tal-għajnejn

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

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

Ritmu mhux regolari tal-qalb

Indiġestjoni

Stitikezza
 Uġiġh addominali
 Fwied: zieda fil-kimiċi fid-demmm magħmula mill-fwied
 Żieda 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-kliwi
 Deni
 Uġiġh
 Fluwidu żejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefħa
 Uġiġh 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 (Uġiġh tas-sider ikkawżat minn tnaqqis fil-fluss tad-demmm lill-qalb)
 Attakk tal-qalb
 Djuqija jew sadd tal-arterji koronarji
 Żieda fir-ritmu tal-qalb
 Tnaqqis fid-distribuzzjoni tad-demmm fid-dirġajn u fir-riglejn
 Sadd ta' wahda mill-arterji pulmonarji fil-pulmuni tiegħek
 Infjammazzjoni u formazzjoni ta' qoxra fil-membrana li tiksi l-pulmuni bi problemi biex tiegħu n-nifs
 Hruġ ta' demmm aħmar jgħajjat mill-anu
 Fsada fil-passaġġ gastrointestinali
 Fqigħ 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 ta' 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 hafna (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-hajja)
 Nekrolizi epidermali tossika (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tkun ta' theddida għall-hajja)
 Disturb awtoimmuni li jirriżulta f' raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riglejn, id-dirġajn 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, uġiġh u nefħa l-aktar tar-riglejn
 Infjammazzjoni tal-ġilda u tax-xaham ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)
 Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)
 Il-ġilda tinfjamma, ikun hemm il-hakk, tiħmar, tinqasam u tihrax

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 jiformaw 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 qegħdin jinkwetawk.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen 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' frigġ.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

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 tipprovdi l-kura.

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

Kif jidher ALIMTA 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 ħadrani.

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

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

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

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

Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi

1. Uża teknika aseptika 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 mehtieġ 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 jinghata 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, inkluzi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
6. Qabel ma jinghataw, 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 rrakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi f'kontatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kontatt 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 mhuwiex visikanti.

Anness IV
Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal pemetrexed, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Minhabba d-*data* disponibbli dwar il-farmakokinetika ta' pemetrexed u meta jiġu kkunsidrati l-istudji *in vitro* li jindikaw li pemetrexed jiġi rilaxxat b'mod attiv minn *organic anion transporter 3* (OAT3) u l-valuri IC50 għall-*proton pump inhibitors*, il-PRAC iqis li interazzjoni ta' medikament ma' medikament bejn *proton pump inhibitors* u pemetrexed hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom pemetrexed għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal pemetrexed is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) medikamentali li fih/fihom pemetrexed mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati.