

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

CIAMBRA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull kunjett fih madwar 11 mg sodjum.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat minn abjad sa kważi abjad.

Il-pH tas-soluzzjoni rrikostitwita hija bejn 6.6 u 7.8

L-osmolalità tas-soluzzjoni rrikostitwita hija 230-270 mOsmol/kg

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

CIAMBRA flimkien ma' cisplatin hu indikat fil-kura ta' pazjenti li għadhom ma rċevew ebda tip ta' kimoterapija u li għandhom mesoteljoma plewrali malinna li ma tistax titneħħa kirurgikament.

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

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

Hlief meta l-istoloġija turi li ċ-ċelluli jkunu l-iżjed tat-tip *squamous*, CIAMBRA huwa indikat bħala monoterapija fil-kura 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).

CIAMBRA huwa indikat bħala monoterapija fit-tieni linja ta' kura f' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku, hlief 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

CIAMBRA għandu jingħata biss bis-supervizjoni ta' tabib ikkwalfikat fl-użu tal-kimoterapija kontra l-kanċer.

Pozoloġija

CIAMBRA flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' CIAMBRA hija 500 mg/m² tal-erja tas-superfċje tal-ġisem (BSA) mogħtija bħala infużjoni minn ġol-vina fuq perjodu 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 perjodu 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 kura antiemetika adegwata u idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jieħdu cisplatin (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża).

CIAMBRA mogħti waħdu

F'pazjenti kkurati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' CIAMBRA hija 500 mg/m² BSA mogħtija b'infużjoni minn ġol-vina fuq perjodu 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 tal-ghoti ta' pemetrexed. Il-kortikosteroid għandu jkun ekwivalenti għal 4 mg ta' dexamethasone mogħti b'mod orali darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Biex tonqos it-tossiċità, il-pazjenti kkurati b'pemetrexed għandhom jirċievu wkoll 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-aħhar 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.

Monitoraġġ

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz tal-ghadd shih taċ-ċelluli tad-dem, inkluż l-ghadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC - *white cell count*) u l-ghadd 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-ghadd assolut ta' newtrofili (ANC - *absolute neutrophil count*) għandu jkun ta' $\geq 1,500$ ċellula/mm³ u l-plejtlits għandhom ikunu $\geq 100,000$ ċellula/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' tumor.

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustamenti tad-doża fil-bidu ta' ċiklu sussegwenti għandhom ikunu bbażati fuq l-ghadd ematoloġiku l-iktar baxx jew fuq l-oghla toossiċità li mhijiex ematoloġika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. Il-kura tista' tiġi ittardjata biex il-pazjent ikollu żmien biżżejjed biex jirkupra. Meta jirkupra, il-pazjenti għandhom jergaw jingħataw l-kura skond il-linji gwida fit-Tabelli 1, 2 u 3, li japplikaw kemm meta CIAMBRA jintuża bħala sustanza waħeda kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

| Tabella 1 - Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' CIAMBRA (bhala sustanza wahedha jew f'terapija kombinata) u cisplatin - Tossicitajiet 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 CIAMBRA kif ukoll cisplatin). |
| L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000 /mm ³ hu x'inhum l-għadd l-iktar baxx ta' ANC | 75 % tad-doża ta' qabel (kemm CIAMBRA kif ukoll cisplatin). |
| L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000 /mm ³ bi fsada ^a , hu x'inhum l-għadd l-iktar baxx ta' ANC | 50 % tad-doża ta' qabel (kemm CIAMBRA kif ukoll cisplatin). |

^aDawn il-kriterji jissodisfaw id-definizzjoni ta' ≥CTC Grad 2 ta' fsada tal-Kriterji ta' Tossicità Komuni (CTC- *Common Toxicity Criteria*) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC v2.0; NCI 1998).

Jekk il-pazjenti jizviluppaw tossicitajiet li mhumiex ematoloġiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossicità), CIAMBRA m'għandux jinghata sakemm il-valur jerga' jkun inqas jew ugwali għal dak li l-pazjent kellu qabel ma bdiet it-terapija. Il-kura għandha titkompla skond il-linji gwida f'Tabella 2.

| Tabella 2 - tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' CIAMBRA (bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin- tossicitajiet li mhumiex ematoloġiċi^{a, b} | | |
|---|--|--|
| | Doża ta' CIAMBRA (mg/m²) | Doża ta' cisplatin (mg/m²) |
| Kull tossicità ta' Grad 3 jew 4 minbarra mukożite | 75 % tad-doża ta' qabel | 75 % tad-doża ta' qabel |
| Kull dijarrea li tehtieg kura 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' Tossicità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

^b Minbarra n-newrotossicità

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

| Tabella 3 - Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' CIAMBRA (bhala sustanza wahedha jew f'terapija kkombinata) u cisplatin – Newrotossicità | | |
|--|--|--|
| Grad CTC^a | Doża ta' CIAMBRA (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' Tossicità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

Il-kura b'CIAMBRA għandha titwaqqaf jekk il-pazjent ikollu xi tossicità ematoloġika jew tossicità li mhijiex ematoloġika ta' Grad 3 jew 4 wara li d-doża tkun tnaqqset darbtejn jew minnufih jekk tkun osservata newrotossicità ta' Grad 3 jew 4.

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika, CIAMBRA m'għandhiex 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 kliniċi, pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' > 45 ml/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża hliet dawk rakkomandati għall-pazjenti kollha. M'hemmx taġġir biżżejjed dwar l-użu ta' pemetrexed f' pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 45 ml/min; għalhekk l-użu ta' pemetrexed mhuwiex 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 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

Għal prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tamministra CIAMBRA, ara sezzjoni 6.6.

CIAMBRA għandha tingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti. Għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwizzjoni ta' CIAMBRA qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Vaccin 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-tossicità 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-ogħla tossicità li mhijiex ematoloġika li tkun giet osservata fiċ-ċiklu ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

Ġie rrapportat li t-tossicità kienet inqas u kien hemm tnaqqis fit-tossicitàjiet kemm ematoloġiċi kif ukoll f' dawk mhux ematoloġiċi ta' Grad 3/4 bħal newtropsenja, newtropsenja bid-deni, u infezzjoni b'newtropsenja ta' Grad 3/4, f' pazjenti li ngħataw folic acid u vitamina B₁₂ qabel ma bdiet il-kura. Għalhekk, il-pazjenti kollha kkurati b' pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jieħdu

folic acid u vitamina B₁₂ bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossicità relatata mal-kura (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma hadux kortikosteroidi qabel ma bdiet il-kura. Dexamethasone (jew l-ekwivalenti) mogħti qabel il-kura 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 hafifa għal moderata (tneħħija ta' kreatinina bejn 45 u 79 ml/min) għandhom jevitaw li jieħdu mediċini antiinfjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs) bħal ibuprofen, u aspirina (> 1.3 g kuljum) minn jumejn qabel, dakinhar, u sa jumejn wara l-ġħoti 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-ġħoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

Kienet rappurtata avvenimenti renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntuzat flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn seħħew dawn il-kazijiet, hafna pazjenti kellhom fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' dawn l-avvenimenti, li kienu jinkludu d-disidratazzjoni jew l-eżistenza qabel ma bdiet il-kura ta' pressjoni għolja jew tad-dijabete. Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrappurtati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kemoterapewtiċi oħrajn. Hafna minn dawn l-episodji għadew hekk kif pemetrexed ġie rtirat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarment 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 bi 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 il-kura b'pemetrexed wiehed jista' jikkunsidra li jneħħi 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 kura antiemetika adegwata, kif ukoll idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jirċievu l-kura.

Kazijiet kardjovaskulari serji, fosthom infart mijokardijaku u kazijiet ċerebrovaskulari, kienu rappurtati b'mod mhux komuni waqt studji kliniċi b'pemetrexed, is-soltu meta pemetrexed ingħata flimkien ma' sustanza ċitotossika oħra. Il-parti l-kbira tal-pazjenti b'dawn il-kazijiet kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari li kienu jeżistu qabel ma bdiet il-kura (ara sezzjoni 4.8).

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

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu hsara fuq livell ġenetiku. Hu rakkomandat li rġiel li huma maturi sesswalment m'għandhomx jippruvaw għat-tfal waqt il-kura u sa 6 xhur wara. Huma rakkomandati miżuri ta' kontraċezzjoni jew l-astinenza. Minhabba li l-kura b'pemetrexed tista' tikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu l-kura.

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.6).

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara t-terapija 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 reġġu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjuoterapija ġimgħat jew snin qabel.

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodjum (23 mg) f'kull kunjett, i.e. huwa essenzjalment 'hieles mis-sodjum'.

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, 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-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-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

F'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min), dozi għolja ta' mediċini anti-infjammatorji li mhumiex sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, bħal ibuprofen > 1600 mg/kuljum) kif ukoll doża għolja ta' aspirina (≥ 1.3 g kuljum) jistgħu jnaqqsu l-eliminazzjoni ta' pemetrexed u, b'hekk, tiżdied l-inkidenza ta' każijiet avversi ta' pemetrexed. Għalhekk, għandha tingħataw attenzjoni meta jingħataw dozi għolja ta' NSAIDs jew ta' aspirina 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-għoti ta' pemetrexed fl-istess żmien ma' NSAIDs (eż. ibuprofen) jew aspirina 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' taġhrif 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 ijiem qabel, dakinhar u 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 mmonitorjati mill-viċin għal tossiċità, speċjalment mijelosoppressjoni u tossiċità gastrointestinali.

Pemetrexed ikollu metabolizmu limitat fil-fwied. Riżultati minn 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' kura antikoagulanti hija frekwenti. Minhabba li fl-istess individwu jkun hemm varjabilità kbira fl-istat ta' koagulazzjoni waqt il-mard u l-

possibilità ta' interazzjoni bejn antikoagulanti li jittiehdu b' mod orali u l-kimoterapija kontra l-kanċer ikun hemmżonn ta' monitoragg tal-INR (*International Normalised Ratio*) aktar spiss, jekk ikun deċiż li l-pazjent għandu jingħatalu kura b' antikoagulanti orali.

Użu fl-istess żmien huwa kontraindikati: 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 hajjin attenwati (hlief għal dak tal-yellow fever, fejn l-użu fl-istess żmien huwa kontraindikati): 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 inattivati jekk ikun jeżisti (poljomijelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Waqt il-kura b' pemetrexed, nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva. Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Irġiel li huma maturi sesswalment għandhom jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet waqt il-kura u sa 6 xhur wara. Huma rakkomandati mizuri ta' kontraċezzjoni jew ta' astinenza.

Tqala

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' pemetrexed f' nisa tqal iżda, bħal antimetaboliti oħra, hemm suspett li pemetrexed jikkawża difetti kongeniti serji 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 tal-omm u r-riskju għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk pemetrexed jgħaddix fil-halib 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 l-kura b' pemetrexed tista' tikkawża infertilità irriversibbli, l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħznu l-isperma qabel jibdeu jieħdu l-kura.

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-għeja. Għalhekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex fil-każ li jiġri dan, ma jsuqux jew ihaddmu 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 intuża bħala monoterapija kif ukoll jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqis fil-funzjoni tal-mudullun tal-għadam li jidher bħala anemija, newtopenja, lewkopenja, tromboċitopenja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidher bħala anoressija, dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, faringite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, żieda fl-aminotransferases, alopeċja, għeja, diżidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li deħru b' mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Toxic epidermal necrolysis.

Lista ta' reazzjonijiet avversi migbura f' tabella

It-tabella hawn taht tati l-frekwenza u s-severità tal-effetti mhux mixtieqa li ġew irrapportati $f^>5\%$ mill-168 pazjent b'mesoteljoma li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu cisplatin u pemetrexed u 163 pazjent b'mesoteljoma li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu cisplatin waħdu. Fiz-żewġ ferghat ta' kura, dawn il-pazjenti, li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, ngħataw folic acid u vitamina B₁₂ bhala suppliment.

Stima tal-frekwenza: Komuni hafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), Rari hafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji.

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza | Avveniment* | Pemetrexed/cisplatin | | Cisplatin | |
|--|--------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | | (N = 168) | | (N = 163) | |
| | | | Kull grad ta' tossiċità (%) | Grad ta' tossiċità 3 - 4 (%) | Kull grad ta' tossiċità (%) | Grad ta' tossiċità 3 - 4 (%) |
| Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika | Komuni hafna | Tnaqqis fin-newtrofili/granuloċiti | 56.0 | 23.2 | 13.5 | 3.1 |
| | | Tnaqqis fil-lewkoċiti | 53.0 | 14.9 | 16.6 | 0.6 |
| | | Tnaqqis fl-emoglobina | 26.2 | 4.2 | 10.4 | 0.0 |
| | | Tnaqqis fil-plejtlits | 23.2 | 5.4 | 8.6 | 0.0 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni | Deidratazzjoni | 6.5 | 4.2 | 0.6 | 0.6 |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni hafna | Newropatija tas-Sensazzjoni | 10.1 | 0.0 | 9.8 | 0.6 |
| | Komuni | Tibdil fit-toghma | 7.7 | 0.0*** | 6.1 | 0.0*** |
| Disturbi fl-ghajnejn | Komuni | Konguntivite | 5.4 | 0.0 | 0.6 | 0.0 |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni hafna | Dijarea | 16.7 | 3.6 | 8.0 | 0.0 |
| | | Rimettar | 56.5 | 10.7 | 49.7 | 4.3 |
| | | Stomatite/Faringite | 23.2 | 3.0 | 6.1 | 0.0 |
| | | Tqalligh | 82.1 | 11.9 | 76.7 | 5.5 |
| | | Anoressija | 20.2 | 1.2 | 14.1 | 0.6 |
| | | Stitikezza | 11.9 | 0.6 | 7.4 | 0.6 |
| | Komuni | Dispepsja | 5.4 | 0.6 | 0.6 | 0.0 |
| Disturbi fil- | Komuni | Raxx | 16.1 | 0.6 | 4.9 | 0.0 |

| | | | | | | |
|--|--------------|---------------------------------------|------|--------|------|--------|
| gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda | hafna | Alopecja | 11.3 | 0.0*** | 5.5 | 0.0*** |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja | Komuni hafna | Zieda fil-kreatinina | 10.7 | 0.6 | 9.8 | 1.2 |
| | | Tnaqqis fit-tnehhija tal-kreatinina** | 16.1 | 0.6 | 17.8 | 1.8 |
| Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata | Komuni hafna | Gheja | 47.6 | 10.1 | 42.3 | 9.2 |

*Irreferi ghal verżjoni 2 tas-CTC tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer ghal kull grad ta' tossicità hlief għat-terminu "tnaqqis fit-tnehhija tal-kreatinina"

** Li ġejja mit-terminu "renali/ġenitoawrinarji oħrajn".

*** Skont is-CTC (v2.0; NCI 1998) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer, it-tibdil fit-toghma u l-alopeċja għandhom jiġu rrapportati biss bhala Grad 1 jew 2.

Għall-iskopijiet ta' din it-tabella ntuża limitu ta' 5% sabiex jiġu nklużi kull avveniment li min kien qed jirrapporta ikkonsidra li kien hemm xi konnessjoni possibbli ma' pemetrexed u cisplatin.

Tossicitajiet CTC klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f \geq 1\%$ u $\leq 5\%$ tal-pazjenti li ntgħażlu b' mod arbitrarju biex jirċievu cisplatin u pemetrexed jinkludu: insufficjenza renali, infezzjoni, deni, newtropaċija bid-deni, zieda fl-AST, ALT u GGT, urtikarja, u uġiġh fis-sider.

Tossicitajiet CTC klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f < 1\%$ tal-pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu cisplatin u pemetrexed jinkludu aritmja u newropatija motorja.

It-tabella taht tati l-frekwenza u s-severità tal-effetti mhux mixtieqa li ġew irrapportati $f > 5\%$ tal-265 pazjent li ntgħażlu b' mod arbitrarju biex jirċievu pemetrexed wahdu b' supplementazzjoni ta' folic acid u vitamina B₁₂ u 276 pazjent li ntgħażlu bl-addoċċ biex jirċievu docetaxel wahdu. Il-pazjenti kollha kellhom dijanjosi ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar lokalment avvanzat jew metastatiku u qabel kienu diġà rċeview il-kimoterapija.

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza | Avveniment* | Pemetrexed N = 265 | | Docetaxel N = 276 | |
|--|--------------|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | | Kull grad ta' tossicità (%) | Grad ta' tossicità 3 - 4 (%) | Kull grad ta' tossicità (%) | Grad ta' tossicità 3 - 4 (%) |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | Komuni hafna | Tnaqqis fin-newtrofili / granulociti | 10.9 | 5.3 | 45.3 | 40.2 |
| | | Tnaqqis fil-lewkoċiti | 12.1 | 4.2 | 34.1 | 27.2 |
| | | Tnaqqis fl-emoglobina | 19.2 | 4.2 | 22.1 | 4.3 |
| | Komuni | Tnaqqis fil-plejtlits | 8.3 | 1.9 | 1.1 | 0.4 |
| Disturbi | Komuni | Dijarrea | 12.8 | 0.4 | 24.3 | 2.5 |

| | | | | | | |
|--|--------------|-------------------------|------|-------|------|-------|
| gastrointestinali | ħafna | Rimettar | 16.2 | 1.5 | 12.0 | 1.1 |
| | | Stomatite/ Faringite | 14.7 | 1.1 | 17.4 | 1.1 |
| | | Tqalligh | 30.9 | 2.6 | 16.7 | 1.8 |
| | | Anoressija | 21.9 | 1.9 | 23.9 | 2.5 |
| | Komuni | Stitikezza | 5.7 | 0.0 | 4.0 | 0.0 |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni | Żieda fl-SGPT (ALT) | 7.9 | 1.9 | 1.4 | 0.0 |
| | | Żieda fl-SGOT (AST) | 6.8 | 1.1 | 0.7 | 0.0 |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Komuni ħafna | Raxx/twaqqigh ta' qxur | 14.0 | 0.0 | 6.2 | 0.0 |
| | Komuni | Prurite | 6.8 | 0.4 | 1.8 | 0.0 |
| | | Alopeċja | 6.4 | 0.4** | 37.7 | 2.2** |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni ħafna | Gheja | 34.0 | 5.3 | 35.9 | 5.4 |
| | Komuni | Deni | 8.3 | 0.0 | 7.6 | 0.0 |

* Irreferi għal verżjoni 2 tas-CTC tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal kull grad ta' tossiċità.

** Skont is-CTC (v 2.0; NCI 1998) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer, l-alopeċja għandha tiġi rrapportata biss bħala Grad 1 jew 2.

Għall-iskopijiet ta' din it-tabella ntuża limitu ta' 5 % sabiex jiġi inkluz kull avveniment li min kien qed jirrapporta ikkunsidra li kien hemm xi konnessjoni possibbli ma' pemetrexed.

Tossiċitajiet CTC klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f \geq 1\%$ u $\leq 5\%$ tal-pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali biex jirċievu pemetrexed jinkludu: infezzjoni mingħajr newtopenja, newtopenja bid-den, reazzjoni allergika/sensittivita aċċessiva, żieda fil-kreatinina, newropatija motorja, newropatija tas-sensazzjoni, eritema multiforme u wġiġħ addominali.

Tossiċitajiet CTC klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f < 1\%$ tal-pazjenti li ntgħazlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pemetrexed jinkludu aritmji supraventrikulari.

Tossiċitajiet tal-laboratorju klinikament rilevanti ta' Grad 3 u Grad 4 kienu simili bejn ir-riżultati integrati ta' Fazi 2 minn tliet studji ta' pemetrexed bħala mediċina wehidha (n = 164) u l-istudju ta' Fazi 3 ta' pemetrexed bħala mediċina wehidha deskritta hawn fuq bl-eċċezzjoni ta' newtopenja (12.8% kontra 5.3%, rispettivament) u ż-żieda fl-alanine aminotransferase (15.2% kontra 1.9%, rispettivament). Wisq probabbli dawn id-differenzi kienu minhabba d-differenzi fil-popolazzjoni tal-pazjenti, peress li l-istudji ta' Fazi 2 kienu jinkludu kemm pazjenti li qatt ma kienu rċewew xi kimoterapija kif ukoll pazjenti b'kanċer tas-sider li kienu diġà rċewew ħafna kimoterapija u li diġà kellhom metastasi tal-fwied u/jew testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'linja bażi mhux normali.

It-tabella hawn taħt tati l-frekwenza u s-severità tal-effetti mhux mixtieqa li huma kkunsidrati possibbilment relatati mal-mediċina taħt studju u li ġew irrapportati $f > 5\%$ ta' 839 pazjent b'NSCLC li b'mod arbitrarju ntgħazlu biex jirċievu cisplatin u pemetrexed u 830 pazjent b'NSCLC li b'mod arbitrarju ntgħazlu biex jirċievu cisplatin u gemcitabine. Il-pazjenti kollha rċewew it-terapija taħt studju bħala kura inizjali għal NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku u l-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' kura kellhom supplimentazzjoni sħiħa ta' folic acid u vitamina B₁₂.

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza | Avveniment** | Pemetrexed/ cisplatin (N = 839) | | Gemcitabine/ cisplatin (N = 830) | |
|---|--------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--|------------------------------|
| | | | Kull grad ta' tossiċità (%) | Grad ta' tossiċità 3 - 4 (%) | Kull grad ta' tossiċità (%) | Grad ta' tossiċità 3 - 4 (%) |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | Komuni hafna | Tnaqqis fl-emoglobina | 33.0* | 5.6* | 45.7* | 9.9* |
| | | Tnaqqis fin-newtrofili/granuloċiti | 29.0* | 15.1* | 38.4* | 26.7* |
| | | Tnaqqis fil-Lewkoċiti | 17.8 | 4.8* | 20.6 | 7.6* |
| | | Tnaqqis fil-Plejtlits | 10.1* | 4.1* | 26.6* | 12.7* |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Common | Newropatija tas-sensazzjoni | 8.5* | 0.0* | 12.4* | 0.6* |
| | | Tibdil fit-toghma | 8.1 | 0.0*** | 8.9 | 0.0*** |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni hafna | Tqalligh | 56.1 | 7.2* | 53.4 | 3.9* |
| | | Rimettar | 39.7 | 6.1 | 35.5 | 6.1 |
| | | Anoressija | 26.6 | 2.4* | 24.2 | 0.7* |
| | | Stitikezza | 21.0 | 0.8 | 19.5 | 0.4 |
| | | Stomatite/ Faringite | 13.5 | 0.8 | 12.4 | 0.1 |
| | | Dijarrea minghajr kolostomija | 12.4 | 1.3 | 12.8 | 1.6 |
| | Komuni | Dispepsja /hruq ta' stonku | 5.2 | 0.1 | 5.9 | 0.0 |
| Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda | Komuni hafna | Alopeċja | 11.9* | 0*** | 21.4* | 0.5*** |
| | Komuni | Raxx/twaqqigh ta' qxur | 6.6 | 0.1 | 8.0 | 0.5 |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja | Komuni hafna | Żieda fil-kreatinina | 10.1* | 0.8 | 6.9* | 0.5 |
| Disturbi generali u kondizzjonijie ta' mnejn jinghata | Komuni hafna | Gheja | 42.7 | 6.7 | 44.9 | 4.9 |

* Valuri P <0.05 meta tqabbel pemetrexed/cisplatin ma' gemcitabine/cisplatin, permezz tal-Fisher Exact test.

** Irreferi għas-CTC (v 2.0; NCI 1998) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal kull Grad ta' Tossicità.

*** Skont is-CTC (v 2.0; NCI 1998) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer, it-tibdil fit-togħma u l-alopeċja għandhom jiġu rrapportati bhala Grad 1 jew 2 biss.

Għall-iskopijiet ta' din it-tabella ntuża limitu ta' 5% sabiex jiġi nkluz kull avveniment li min kien qed jirrapporta kkonksidra li kien hemm xi konnessjoni possibbli ma' pemetrexed u cisplatin.

Tossicitajiet klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f \geq 1\%$ u $\leq 5\%$ tal-pazjenti li ntgħazlu b' mod arbitrarju biex jirċievu cisplatin u pemetrexed jinkludu: zieda fl-AST, zieda fl-ALT, infezzjoni, newtropaċija bid-deni, insuffiċjenza renali, deni, deidratazzjoni, konguntivite u tnaqqis fit-tnehhija ta' kreatinina.

Tossicitajiet klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f < 1\%$ tal-pazjenti li b' mod arbitrarju ntgħazlu biex jirċievu cisplatin u pemetrexed jinkludu: zieda fil-GGT, uġiġh fis-sider, aritmja, u newropatija motorja.

Tossicitajiet klinikament rilevanti skond is-sess, kienu simili għall-popolazzjoni totali f' pazjenti li rċeew pemetrexed flimkien ma' cisplatin.

It-tabella hawn taht tipprovdi l-frekwenza u s-severità tal-effetti mhux mixtieqa li huma maħsuba li jistgħu jkunu relatati mal-medicina taht studju u li ġew irrapportati $f > 5\%$ tat-800 pazjent li b' mod arbitrarju ġew magħzula biex jirċievu pemetrexed bhala sustanza waħidha u l-402 pazjenti li b' mod arbitrarju ġew magħzula biex jirċievu placebo fl-istudji ta' manteniment (JMEN: N=663) u tat-kompliġa ta' manteniment b' pemetrexed (PARAMOUNT: N=539), b' pemetrexed bhala sustanza waħidha. Il-pazjenti kollha kienu ddiġanjostikati li kellhom NSCLC fi Stadju IIIB je IV u li diġà kienu rċeew kemoterapija bbażata fuq il-platinum. Il-pazjenti fiż-żewġ ferġhat tal-istudju ġew mogtija l-folic acid u l-vitamina B₁₂.

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza* | Avveniment** | Pemetrexed*** (N =800) | | Placebo*** (N =402) | |
|--|--------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | | Kull grad ta' tossicità (%) | Grad ta' tossicità 3 - 4 (%) | Kull grad ta' tossicità (%) | Grad ta' tossicità 3 - 4 (%) |
| Disturbi fid-demem u fis-sistema limfatika | Komuni ħafna | Tnaqqis fl-emoglobina | 18.0 | 4.5 | 5.2 | 0.5 |
| | Komuni | Tnaqqis fil-lewkoċiti | 5.8 | 1.9 | 0.7 | 0.2 |
| | | Tnaqqis fin-newtrofili | 8.4 | 4.4 | 0.2 | 0.0 |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni | Newropatija-tas-sensazzjoni | 7.4 | 0.6 | 5.0 | 0.2 |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni ħafna | Tqalligh | 17.3 | 0.8 | 4.0 | 0.2 |
| | | Anoressija | 12.8 | 1.1 | 3.2 | 0.0 |
| | Komuni | Rimettar | 8.4 | 0.3 | 1.5 | 0.0 |
| | | Mukosite/stomata | 6.8 | 0.8 | 1.7 | 0.0 |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni | Zieda fl-ALT (SGPT) | 6.5 | 0.1 | 2.2 | 0.0 |
| | | Zieda fl-AST (SGOT) | 5.9 | 0.0 | 1.7 | 0.0 |

| | | | | | | |
|---|-----------------|-----------------------------|------|-----|------|-----|
| Disturbi fil- gilda u fit- tessuti ta' taht il-gilda | Komuni | Raxx/ deskwamazzjoni | 8.1 | 0.1 | 3.7 | 0.0 |
| Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata | Komuni hafna | Gheja | 24.1 | 5.3 | 10.9 | 0.7 |
| | Komuni | Ugigh | 7.6 | 0.9 | 4.5 | 0.0 |
| | | Edima | 5.6 | 0.0 | 1.5 | 0.0 |
| Disturbi fil- kliewi | Komuni | Disturbi fil- kliewi**** | 7.6 | 0.9 | 1.7 | 0.0 |

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

*Definizzjoni tat-termini ta' frekwenza: Komuni hafna- $\geq 10\%$; Komuni - $> 5\%$ and $< 10\%$. Għall-iskop ta' din it-tabella, gie użat livell minimu ta' 5% biex jiġu inklużi dawk l-avvenimenti kollha li l-awtur haoseb li setghu kellhom relazzjoni ma' pemetrexed.

** Irriferi għall-Kriterji NCI CTCAE (Verżjoni 3.0; NCI 2003) għal kull grad ta' tossicità. Ir-rati ta' rappurtagġ li jidhru huma skont il-verżjoni 3.0 tas-CTCAE.

*** It-tabella tar-reazzjonijiet avversi unifikati tikkombina r-riżultati tal-istudji ta' manteniment b'pemetrexed JMEN (N=663) u tat-tkomplija ta' manteniment b'pemetrexed PARAMOUNT (N=539)

**** Terminu li jiġbor kollox u jinkludi zieda fil-kreatinina fis-serum/demm, tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, insuffiċjenzi renali u renali/genitourinarji-ohrajn.

Tossicità CTC klinikament rilevanti ta' kwalunkwe grad li giet irrapportata $f^{\geq} 1\%$ u $< 5\%$ tal-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula biex jirċievu pemetrexed jinkludu: newtropsenja bid-deni, infezzjoni, tnaqqis fil-plejtlits, dijarea, stitikezza, alopeċja, hakk, deni (fin-nuqqas ta' newtropsenja), mard fis-superfċji tal-ghajn (inkluża l-konguntivite), zieda fit-tixrid ta' dmugh, sturdament u newropatija motorja.

Tossicità CTC klinikament rilevanti li giet irrapportata $f^{<} 1\%$ tal-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula biex jirċievu pemetrexed jinkludu: reazzjoni allergika/sensittività eċċessiva, eritema multiforme, arritmja supraventrikulari u embolizmu pulmonarju.

Ġiet eżaminata s-sigurtà ta' dawk il-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula biex jirċievu pemetrexed (N=800). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi giet analizzata f'pazjenti li rċewew ≤ 6 ċikli ta' manteniment b'pemetrexed (N=519), u mqabbla mal-pazjenti li rċewew > 6 ċikli ta' pemetrexed (N=281). B'esperożizzjoni itwal ġew osservati židiet fir-reazzjonijiet avversi (kull grad). Ġiet osservata, wisq probabbli kkwazata mill-medicina taht studju, zieda sinifikanti fl-inċidenza ta' newtropsenja ta' Grad 3/4 b'esperożizzjoni itwal għal pemetrexed (≤ 6 ċikli: 3.3%, > 6 ċikli: 6.4%: $p=0.046$). Ma dehrub ebda differenzi statistikament sinifikanti fir-reazzjonijiet individwali avversi ohra ta' Grad 3/4/5 b'esperożizzjonijiet itwal.

Avvenimenti serji ċerebrovaskulari u kardjovaskulari, li jinkludu infart mijokardijaku, angina pectoris, inċident ċerebrovaskulari u attakk iskemiku temporanju ġew irrapportati b'mod mhux komuni matul l-istudji kliniċi b'pemetrexed, hafna drabi meta nġhata ma' sustanza ċitotossika ohra.

Hafna mill-pazjenti li fuqhom ġew osservati dawn l-avvenimenti diġà kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari.

Każijiet rari ta' epatite, potenzjalment serji, ġew irrapportati matul l-istudji kliniċi b'pemetrexed.

Pancitopenja giet irrapportata b'mod mhux komuni matul l-istudji kliniċi b'pemetrexed.

Fi studji kliniċi, b'mod mhux komuni, ġew irrapportati każijiet ta' kolite (li jinkludu fsada intestinali u rettali, xi kultant fatali, perforazzjoni intestinali, nekrozi intestinali u tiflite), f'pazjenti kkurati b'pemetrexed.

Fi studji kliniċi, b'mod mhux komuni, ġew irrapportati każijiet ta' pulmonite interstizjali b'insuffiċjenza respiratorja, xi kultant fatali, f'pazjenti kkurati b'pemetrexed.

Każijiet mhux komuni ta' edima ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'pemetrexed.

Esofaġite/esofaġite kawża tar-radjazzjoni ġiet irrapportata b'mod mhux komuni waqt provi kliniċi b'pemetrexed.

Sepsis, xi kultant fatali, ġiet rrapportata b'mod komuni fi provi kliniċi b'pemetrexed.

Waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġew irrapportati dawn ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti kkurati b'pemetrexed:

B'mod komuni ġiet irrapportata l-iperpigmentazzjoni.

Każijiet mhux komuni ta' insuffiċjenza renali akuta ġew irrapportati meta pemetrexed intuża waħdu jew flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (ara sezzjoni 4.4). Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrapportati f'ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq bi frekwenza mhux magħrufa.

Każijiet mhux komuni ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara t-terpija b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.4).

B'mod rari ġew irrapportati każijiet fejn reġġu deħru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel (ara sezzjoni 4.4).

B'mod mhux komuni ġew irrapportati każijiet ta' iskemija periferali li xi kultant wasslu għal nekrozi fl-estremitàjiet.

Ġew irrapportati każijiet rari ta' kundizzjonijiet tat-tip bl-inafet li jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Toxic epidermal necrolysis li f'xi każijiet kienu fatali.

B'mod rari, ġiet irrapportata l-anemija emolitika medjata mis-sistema immuni f'pazjenti kkurati b'pemetrexed.

Ġew irrapportati każijiet rari ta' xokk anafilattiku.

Edima eritematoża, l-iżjed tar-riglejn, ġiet irrapportata b'frekwenza mhux magħrufa. B'frekwenza mhux magħrufa ġew irrapportati disturbi infettivi u mhux infettivi tad-dermis, l-ipodermis u/jew tat-tessut ta' taħt il-gilda (eż. dermo-ipodermite batterjali akuta, psewdoċellulite, dermatite).

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 dwar il-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: newtropsenja, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polinewropatija tas-sensaazzjoni, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppresjoni tal-mudullun tal-għadam kif jixhdu n-newtropsenja, t-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk jista' jkun hemm, infezzjoni kemm bid-deni jew minghajr deni, dijarrea, u/jew mukożite. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taht osservazzjoni u jittiehdilhom l-għadd tad-demmu u għandhom jirċievu terapija ta' sostenn kif meħtieġ. 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: sustanzi antineoplastiċi, analogi ta' folic acid, Kodiċi ATC: L01BA04

CIAMBRA (pemetrexed) hija sustanza antifolatika, antikanċerogenika b'izjed minn objettiv wiehed li taħdem billi tfixxkel 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 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-żewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jehel magħha l-folat. Ladarba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz tal-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-konċentrazzjoni 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.

Effikaċja klinika

Mesoteljoma

EMPHACIS, studju ta' fażi 3, single-blind, magħmul f'hafna ċentri, randomised, b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra cisplatin, f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, wera li pazjenti kkurati b'pemetrexed 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-tossicità, ġew introdotti mat-terapija tal-pazjenti, folic acid f' doża baxxa u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni. L-analizi primarja ta' dan l-istudju saret fuq il-popolazzjoni kollha ta' pazjenti li b'mod arbitrarju intgħazlu għal fergħa ta' kura fejn ingħatat il-medicina taht studju (mgħazula b'mod arbitrarju u kkurati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċewew folic acid u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taht studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-rizultati ta' dawn l-analizi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taht:

Effikaċja ta' pemetrexed ma' cisplatin vs. cisplatin f'mesoteljoma plewrali malinna

| Parametru ta' effikaċja | Pazjenti magħzula b'mod arbitrarju u kkurati | | Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha | |
|-------------------------|--|---------------------|---|---------------------|
| | pemetrexed / cisplatin (N = 226) | cisplatin (N = 222) | pemetrexed / 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* | 0.020 | | 0.051 | |
| Żmien medjan fil-progress tat-tumur (xhur) (95 %) | 5.7 (4.9 - 6.5) | 3.9 (2.8 - 4.4) | 6.1 (5.3 - 7.0) | 3.9 (2.8 - 4.5) |
| Log Rank p-value* | 0.001 | | 0.008 | |
| Żmien sal-falliment fil-kura (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* | 0.001 | | 0.001 | |
| Ir-rata ta' rispons globali** (95 % CI) | 41.3 % (34.8 - 48.1) | 16.7 % (12.0 - 22.2) | 45.5 % (37.8 - 53.4) | 19.6 % (13.8 - 26.6) |
| Fisher's exact p-value* | < 0.001 | | < 0.001 | |

Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza

* p-value jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ fergħat.

** Fil-fergħa ta' pemetrexed /cisplatin, ntgħazlu b' mod arbitrarju u kkurati (N = 225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N = 167)

Titjib statistikament sinifikanti fis-sintomi klinikament rilevanti (uġiħ u qtuġħ ta' nifs) assoċjati ma' mesoteljoma plewrali malinna kien dimonstrat fil-fergħa ta' pemetrexed /cisplatin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-fergħa ta' cisplatin wahdu (218-il pazjent) meta gie 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' kura seħħet minhabba titjib fil-funzjoni tal-pulmun fil-fergħa ta' pemetrexed /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 ikkurati b' pemetrexed wahdu. Bħala medicina wehidha pemetrexed kien studjat, f' 64 pazjent b' mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, f' doża ta' 500 mg/m². Il-rata ta' rispons globali kienet ta' 14.1 %.

NSCLC, it-tieni linja ta' kura:

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f' hafna ċentri b' pemetrexed kontra docetaxel f' pazjenti b' NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku wara kimoterapija preċedenti, wera żminijiet medjani ta' sopravivenza ta' 8.3 xhur f' pazjenti kkurati b' pemetrexed (Popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Jiġu Kkurati [ITT - *Intent To Treat*], n = 283) u 7.9 xhur f' pazjenti kkurati b' docetaxel (ITT n = 288). Il-kimoterapija li nġhatat qabel ma kinitx tinkludi pemetrexed. Analizi tal-impatt tal-istologija ta' NSCLC fuq l-effett tat-trattament fuq is-sopravivenza kienet favur pemetrexed 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 kienet favur docetaxel għal 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' pemetrexed fis-sottogruppi istologiċi.

Informazzjoni klinika limitata, minn prova separata, kkontrollata u, randomised ta' Fażi 3, tissuġġerixxi li l-informazzjoni dwar l-effikaċja (sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni) għal pemetrexed hija simili bejn il-pazjenti li kienu ġew ikkurati qabel b' docetaxel (n=41) u pazjenti li ma rċevewx kura b' docetaxel qabel (n=540).

Effikaċja ta' pemetrexed vs docetaxel f' popolazzjoni ITT – NSCLC

| | Pemetrexed | 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 | (0.82 - 1.20) | |
| □ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri | 0.226 | |
| Sopravivenza minghajr progressjoni (xhur) | (n = 283) | (n = 288) |
| □ Medjan | 2.9 | 2.9 |
| □ HR (95 % CI) | 0.97 (0.82 – 1.16) | |
| Żmien sal-falliment tal-kura (TTTF - xhur) | (n = 283) | (n = 288) |
| □ Medjan | 2.3 | 2.1 |
| □ HR (95 % CI) | 0.84 (0.71 - 0.997) | |
| Rispons (n: eligibbli għar-rispons) | (n = 264) | (n = 274) |
| □ Rata ta' rispons (%) (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 tikkura; n = daqs tal-popolazzjoni kollha.

NSCLC, l-ewwel linja ta' kura:

Studju ta' Fazi 3, open-label, randomised, magħmul f'ħafna ċentri b' pemetrexed 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 pemetrexed flimkien ma' cisplatin (popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Tikkura (ITT) n = 862) laħaq 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-analizi tal-effikaċja primarja kienet ibbażata fuq il-popolazzjoni ITT. Ġew evalwati wkoll l-analizi ta' sensitività ta' endpoints ta' effikaċja primarja fil-popolazzjoni Kwalifikata bi Protokoll (PQ - *Protocol Qualified*). L-analizi tal-effikaċja fil-popolazzjoni PQ huma konsistenti mal-analizi fil-popolazzjoni ITT u jikkonfermaw li AC m'humix inferjuri għal GC.

Is-sopravivenza minghajr progressjoni (PFS - *Progression free survival*) u r-rata ta' rispons totali kienu simili fiż-żewġ fergħat ta' kura: Il-medjan ta' PFS kien ta' 4.8 xhur għal pemetrexed 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 pemetrexed 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 stħarriġ indipendenti (400/1725 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju għall-istħarriġ).

L-analizi tal-impatt tal-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet differenzi statistikament sinifikanti fis-sopravivenza skont-istoloġija, ara t-tabella hawn taht.

L-Effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-ewwel linja ta' kura tal-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar- popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.

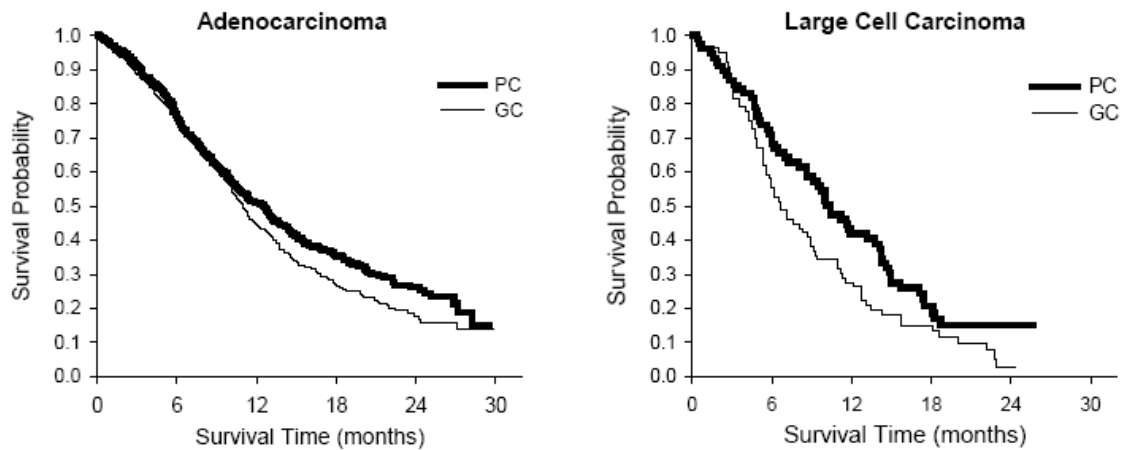
| Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi ITT | Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI) | | Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI) | Valur-p ta' superjorità | | |
|---|--|-------------------------|--|-------------------------|------------------------------------|-------|
| | Pemetrexed + 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 |

| | | | | | | |
|--|-----------------------|-------|-----------------------|-------|---------------------|-------|
| Adenokarcinoma (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 tikkura; N = daqs tal-popolazzjoni kollha.

^a 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'hemmx inferjorità ($p < 0.001$).

Kaplan Meier plots of overall survival by histology



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

Pazjenti kkurati b'pemetrexed u cisplatin kellhom bżonn ta' anqas trasfużjonijiet (16.4% kontra 28.9%, $p < 0.001$), trasfużjonijiet ta' ċelluli homor 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' hađid (4.3% kontra 7.0%, $p = 0.021$).

NSCLC, kura ta' manteniment:

JMEN

Studju ta' Fazi 3 kkontrollat bil-plaċebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed flimkien mal-aħjar kura ta' sostenn (BSC - *best supportive care*) ($n = 441$) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' BSC ($n = 222$) f'pazjenti b'Kancer tal-Pulmun Mhux b'Ċelluli Żgħar (NSCLC) lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV) u li magħmlux progress wara 4 ċikli ta' par ta' kura tal-ewwel linja li kien fih Cisplatin jew Carboplatin flimkien ma' Gemcitabine, Paclitaxel jew Docetaxel. Il-par ta' kura tal-ewwel linja li kien fih pemetrexed ma kienx inkluz. Il-pazjenti kollha inkluzi f'dan l-istudju kellhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċevew kura 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' terapija. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 5 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed u 3 ċikli ta' plaċebo. Kien hemm total ta' 213-il pazjent

(48.3 %) li temmew ≥ 6 cikli u total ta' 103 pazjenti (23.4 %) li temmew ≥ 10 cikli ta' kura b'pemetrexed.

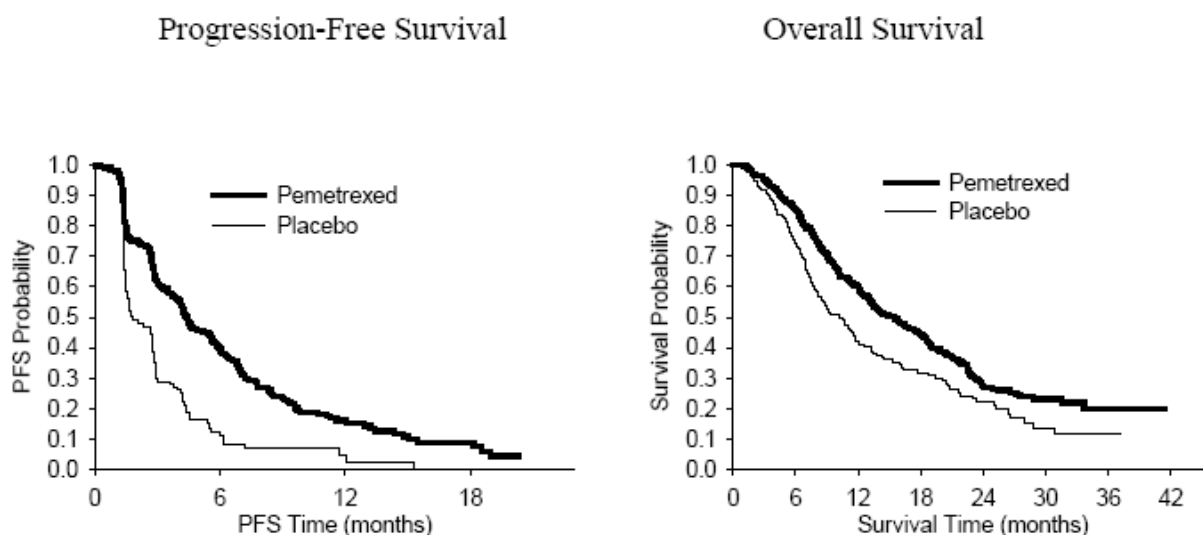
L-istudju lahaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed fuq il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (proporzjon ta' riskju= 0.60, 95%CI = 0.49-0.73, p < 0.00001).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

Konsistenti ma' studji oħra ta' pemetrexed, 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-izjed tat-tip squamous (n= 430, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien ta' 4.4 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 1.8 xhur għall-fergħa tal-placebo, proporzjon ta' riskju = 0.47, 95 % CI = 0.37-0.60, p= 00001. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous (n= 481) kien ta' 15.5 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 10.3 xhur għall-fergħa tal-placebo (proporzjon ta' riskju = 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-izjed tat-tip squamous kien ta' 18.6 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 13.6 xhur għall-fergħa tal-placebo (proporzjon ta' riskju =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' pemetrexed fuq placebo.

Bejn is-sottogrupperi ta' istoloġija ma ġew osservati ebda differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' pemetrexed.

JMEN: Graff Kaplan Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u sopravivenza totali pemetrexed kontra placebo f'pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous:



PARAMOUNT

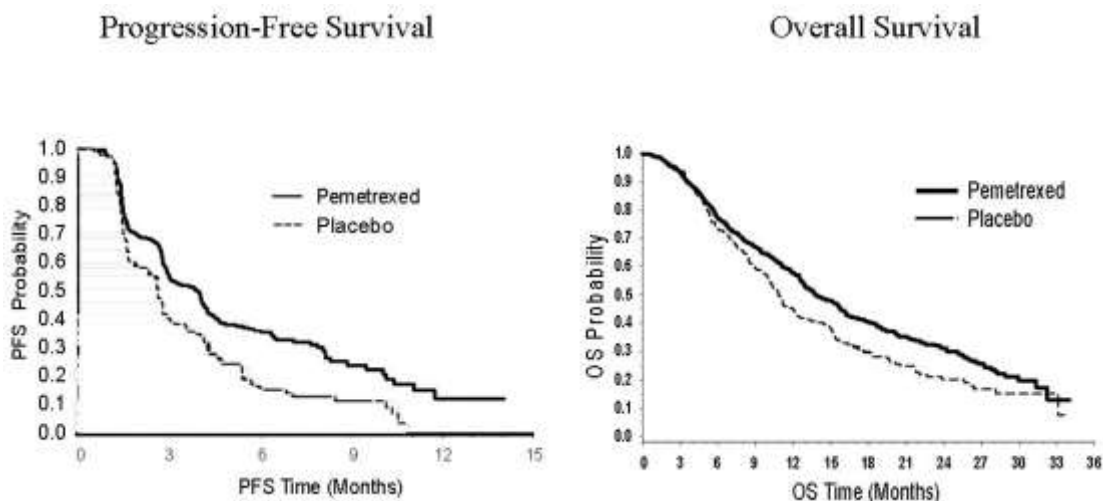
Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'hafna ċentri u b'mod arbitrarju (PARAMOUNT), qabel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' tkompliġa ta' manteniment b'pemetrexed flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom NSCLC li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), hliet meta l-istoloġija turi

li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous u li ma wrew ebda progress wara 4 ċikli ta' par ta' kura tal-ewwel linja b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħzula b'mod arbitrarju biex jieħdu kura ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħzula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għall-kura inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula biex jirċievu l-kura ta' manteniment ried ikollhom stat ta' ghemil ECOG ta' 0 jew 1. Iż-żmien medjan mill-bidu tal-kura inizjali b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin sal-bidu tal-kura ta' manteniment kien ta' 2.96 xhur kemm fil-fergħa ta' pemetrexed kif ukoll fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħzula b'mod arbitrarju rċevew il-kura 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 l-kura tal-ewwel linja (inizjali) kienet kompluta. Pazjenti rċevew medjan ta' 4 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed u 4 ċikli ta' placebo. Total ta' 169 pazjent (47.1 %) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed, li jirrappreżentaw mill-inqas 10 ċikli shaħ ta' pemetrexed.

L-istudju lahaq il-punt primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo (n=472, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti; medjan ta' 3. xhur u 2.6 xhur rispettivament) (proporzjon ta' riskju = 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 magħzula b'mod arbitrarju, kif mkejjel mill-bidu tal-kura tal-ewwel linja inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, il-medjan tal-PFS evalwat mill-investigatur kien ta' 6.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 5.6 xhur għall-fergħa tal-placebo (proporzjon ta' riskju = 0.59 95% CI = 0.47-0.74).

Wara li bdiet il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), il-kura bi pemetrexed kienet statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, proporzjoni ta' riskju = 0.78, 95%CI=0.64-0.96, p=0.0195). Fil-hin ta' din l-analizi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu hajjin jew ma baqgħux jiġu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett relattiv fil-kura bi pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inklużi stadju tal-marda, rispons fil-bidu, ECOG PS, stat ta' tipjip, sess, istoloġija u età) u simili għal dak osservat fl-analizi mhux aġġustati ta' OS u PFS. Ir-rati ta' sopravivenza għall-ewwel sena u għat-tieni sena għal pazjenti fuq pemetrexed kienu ta' 58% u 32% rispettivament meta mqabbla ma' 45% u 21% għal pazjenti fuq placebo. Mill-bidu tal-kura tal-ewwel linja inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, l-OS medjan tal-pazjenti kien ta' 16.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 14.0-il xhur għall-fergħa ta' placebo (hazard ratio= 0.78, 95% CI= 0.64-0.96). Il-persentagg ta' pazjenti li rċevew kura wara l-istudju kien ta' 64.3% għal pemetrexed u 71.7% għal placebo.

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



Il-profilu ta' sigurtà dwar il-manteniment bi pemetrexed kienu simili għaż-żewġ studji JMEN u PARAMOUNT.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjonijiet mogħtija (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhoti ta' pemetrexed bħala medicina wehidha, il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed ġew evalwati f' dozi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m² infużi fuq perjodu ta' għaxar minuti f' 426 pazjent bil-kanċer li kellhom varjetà ta' tumuri solidi. Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fl-istat 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-kliewi. 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 ingħatat 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 tal-eliminazzjoni mill-plażma hija ta' 3.5 sigħat f' pazjenti b' funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-kreatinina ta' 90 ml/min). Il-varjabilità fit-tneħħija bejn il-pazjenti hija moderata f' percentwali ta' 19.3 %. L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' pemetrexed jiżdiedu proporzjonament mad-doża. Il-farmakokinetika ta' pemetrexed hija konsistenti fuq hafna ċikli ta' kura.

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed mhumiex 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' tossiċità 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 tal-epitelju seminiferu). Dan jissuggerixxi li pemetrexed jista' jdgħajjed il-fertilità maskili. Il-fertilità femminili ma għetx investigata. Pemetrexed ma kienx mutaġeniku kemm fit-test *in vitro* ta' aberrazzjoni kromosomali li sar fuq iċ-ċelluli ovarji tal-hamster Ċiniż kif ukoll fit-test Ames. Fit-test mikronuklejiku *in vivo* li sar fil-ġurdien, deher li pemetrexed huwa klastoġeniku.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibilitajiet

Pemetrexed huwa fizikament inkompatibbli ma' dilwenti li fihom il-kalcju, inkluzi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 sena

Kunnett mhux miftuh

sentejn

Soluzzjonijiet rikostitwiti u tal-infuzjoni

L-istabbiltà kimika u fizika ta' waqt l-użu tas-soluzzjoni tal-infuzjoni ta' pemetrexed giet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C jew 15-25°C. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infuzjoni. Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament il-hinjiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u m'għandhomx ikunu iktar minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C jew 15°C sa 25°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunnett mhux miftuh

Din il-medicina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

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

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunnett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu chlorobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu li jittajjar malajr. Il-kunnett huwa miksi bi tgeżwira tal-plastik li tehel miegħu. Kull kunnett ta' 10 mL fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate). Pakkett b'kunnett wiehed.

Pakkett b'kunnett wiehed.

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-ghoti tal-infuzjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' CIAMBRA li hemm bżonn. Kull kunnett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffacilita l-ghoti tal-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Irrikostitwixxi kunjetti ta' 100mg 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. Dawwar bil-mod kull kunnett 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 100 ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml(0.9%)sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infuzjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infuzjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ghoti u boroż tal-infuzjoni infurrati 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' kultur. Tgħatihx 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, laħlah 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 bhala serji mill-investigatur. L-estravażjoni għandha tiġi kkontrollata permezz tal-prattika lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhumiex visikanti.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Il-Lussemburgu

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

EU/1/15/1055/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 2 Diċembru 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

CIAMBRA 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull kunjett fih madwar 54 mg sodjum.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat minn abjad sa kważi abjad.

Il-pH tas-soluzzjoni rrikostitwita hija bejn 6.6 u 7.8

L-osmolalità tas-soluzzjoni rrikostitwita hija 230-270 mOsmol/kg

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

CIAMBRA flimkien ma' cisplatin hu indikat fil-kura ta' pazjenti li għadhom ma rċevew ebda tip ta' kimoterapija u li għandhom mesoteljoma plewrali malinna li ma tistax titneħħa kirurgikament.

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

CIAMBRA flimkien ma' cisplatin hu indikat bħala l-ewwel linja ta' kura ta' pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku, 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*, CIAMBRA huwa indikat bħala monoterapija fil-kura 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).

CIAMBRA huwa indikat bħala monoterapija fit-tieni linja ta' kura f' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku, 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

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

Požoloġija

CIAMBRA flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' CIAMBRA hija 500 mg/m² tal-erja tas-superfċje tal-ġisem (BSA) mogħtija bhala infużjoni minn ġol-vina fuq perjodu 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 perjodu 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 kura antiemetika adegwata u idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jiehdu cisplatin (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża).

CIAMBRA mogħti wahdu

F'pazjenti kkurati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' CIAMBRA hija 500 mg/m² BSA mogħtija b'infużjoni minn ġol-vina fuq perjodu 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 tal-ġhoti ta' pemetrexed. Il-kortikosteroid għandu jkun ekwivalenti għal 4 mg ta' dexamethasone mogħti b'mod orali darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Biex tonqos it-tossicità, il-pazjenti kkurati b'pemetrexed għandhom jirċievu wkoll supplimenti ta' vitamini (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jiehdu b'mod orali folic acid jew xi prodott multivitaminiku li jkun fih folic acid (minn 350 sa 1,000 mikrogramma) kuljum. Għandhom jiehdu mill-inqas hames doži ta' folic acid matul is-sebat ijiem qabel tingħatalhom l-ewwel doża ta' pemetrexed, u dan is-suppliment għandhom jibqgħu jiehdu matul il-kors kollu ta' terapija u għal 21 ġurnata wara li jiehdu l-aħħar doża ta' pemetrexed. Il-pazjenti għandhom jirċievu wkoll injezzjoni intramuskolari ta' vitamina B₁₂ (1,000 mikrogramma) matul il-ġimgħa ta' qabel ma jiehdu 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.

Monitoraġġ

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz tal-ghadd shiħ taċ-ċelluli tad-demem, inkluż l-ghadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC - *white cell count*) u l-ghadd 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-ghadd assolut ta' newtrofili (ANC - *absolute neutrophil count*) għandu jkun ta' $\geq 1,500$ ċellula/mm³ u l-plejtlits għandhom ikunu $\geq 100,000$ ċellula/mm³. It-tnehhija 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' tumor.

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustamenti tad-doża fil-bidu ta' ċiklu sussegwenti għandhom ikunu bbażati fuq l-ghadd ematoloġiku l-iktar baxx jew fuq l-oghla tossicità li mhijiex ematoloġika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. Il-kura tista' tiġi ittardjata biex il-pazjent ikollu żmien biżżejjed biex jirkupra. Meta jirkupra, il-pazjenti għandhom jergaw jingħataw l-kura skond il-linji gwida fit-Tabelli 1, 2 u 3, li japplikaw kemm meta CIAMBRA jintuża bhala sustanza wahda kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

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

^aDawn il-kriterji jissodisfaw id-definizzjoni ta' ≥CTC Grad 2 ta' fsada tal-Kriterji ta' Tossiċità Komuni (CTC- *Common Toxicity Criteria*) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC v2.0; NCI 1998).

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossiċità), CIAMBRA m'ghandux jinghata sakemm il-valur jerga' jkun inqas jew ugwali għal dak li l-pazjent kellu qabel ma bdiet it-terapija. Il-kura għandha titkompla skond il-linji gwida f'Tabella 2.

| Tabella 2 - tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' CIAMBRA (bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin- tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi ^{a,b} | | |
|---|--|--|
| | Doża ta' CIAMBRA (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 tehtieg kura 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 tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

^b Minbarra n-newrotossiċità

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

| Tabella 3 - Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' CIAMBRA (bhala sustanza wahedha jew f'terapija kkombinata) u cisplatin – Newrotossiċità | | |
|--|--|--|
| Grad CTC^a | Doża ta' CIAMBRA (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 tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

Il-kura b'CIAMBRA għandha titwaqqaf jekk il-pazjent ikollu xi tossiċità ematoloġika jew tossiċità li mhijiex ematoloġika ta' Grad 3 jew 4 wara li d-doża tkun tnaqqset darbtejn jew minnufih jekk tkun osservata newrotossiċità ta' Grad 3 jew 4.

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika, CIAMBRA m'għandhiex użu rilevanti f' mesoteljoma plewrali malinna u f' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli zġhar.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (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-kliewi. Fi studji kliniċi, pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' > 45 ml/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża ħlief dawk rakkomandati għall-pazjenti kollha. M'hemm tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' pemetrexed f' pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 45 ml/min; għalhekk l-użu ta' pemetrexed mhuwiex 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 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

Għal prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tamministra CIAMBRA, ara sezzjoni 6.6.

CIAMBRA għandha tingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti. Għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwizzjoni ta' CIAMBRA qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Vaccin 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-tossicità 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-ogħla tossicità li mhijiex ematoloġika li tkun giet osservata fiċ-ċiklu ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

Ġie rrapportat li t-tossicità kienet inqas u kien hemm tnaqqis fit-tossicità jiet kemm ematoloġiċi kif ukoll f' dawk mhux ematoloġiċi ta' Grad 3/4 bħal newtropsenja, newtropsenja bid-deni, u infezzjoni b'newtropsenja ta' Grad 3/4, f' pazjenti li ngħataw folic acid u vitamina B₁₂ qabel ma bdiet il-kura. Għalhekk, il-pazjenti kollha kkurati b' pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jiehdu folic acid u vitamina B₁₂ bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossicità relatata mal-kura (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma' hadux kortikosteroidi qabel ma' bdiet il-kura. Dexamethasone (jew l-ekwivalenti) mogħti qabel il-kura 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 hafifa għal moderata (tneħħija ta' kreatinina bejn 45 u 79 ml/min) għandhom jevitaw li jiehdu mediċini antiinfjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs) bħal ibuprofen, u aspirina (> 1.3 g kuljum) minn jumejn qabel, dakinhar, u sa jumejn wara l-ġħoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

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

Kienu rappurtati avvenimenti 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-izvilupp ta' dawn l-avvenimenti, li kienu jinkludu d-disidratazzjoni jew l-eżistenza qabel ma' bdiet il-kura ta' pressjoni għolja jew tad-dijabete. Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrappurtati 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 regolarment 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 bi 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 il-kura b'pemetrexed wiehed jista' jikkunsidra li jneħħi 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 kura antiemetika adegwata, kif ukoll idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jirċievu l-kura.

Każijiet kardjovaskulari serji, fosthom infart mijokardijaku u każijiet ċerebrovaskulari, kienu rappurtati b'mod mhux komuni waqt studji kliniċi b'pemetrexed, is-soltu 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 il-kura (ara sezzjoni 4.8).

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

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu hsara fuq livell ġenetiku. Hu rakkomandat li rġiel li huma maturi sesswalment m'għandhomx jippruvaw għat-tfal waqt il-kura u sa 6 xhur wara. Huma rakkomandati mizuri ta' kontraċezzjoni jew l-astinenza. Minhabba li l-kura b'pemetrexed tista' tikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel jiehdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jiehdu l-kura.

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.6).

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara t-terapija 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 reġġu deħru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċeview ir-radjuoterapija ġimgħat jew snin qabel.

Dan il-prodott mediċinali fih 54 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 2,7% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn 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, diuretiki li jaħdmu fuq il-liwja tubulari, komposti tal-platinu, cyclosporin) fl-istess żmien, dawn jistgħu jwasslu għal deħmien 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-ġhoti fl-istess żmien ta' sustanzi li wkoll ikollhom sekrezzjoni tubulari (eż. probenecid, penicillin) jista' jwassal għal deħmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. L-attenzjoni hi meħtieġa meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' pemetrexed. Jekk ikunu neċċessarji, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

F'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min), dozi għolja ta' mediċini anti-infjammatorji li mhumiex sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, bħal ibuprofen > 1600 mg/kuljum) kif ukoll doża għolja ta' aspirina (≥ 1.3 g kuljum) jistgħu jnaqqsu l-eliminazzjoni ta' pemetrexed u, b'hekk, tiżdied l-inċidenza ta' każijiet avversi ta' pemetrexed. Għalhekk, għandha tingħataw attenzjoni meta jingħataw dozi għolja ta' NSAIDs jew ta' aspirina 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-ġhoti ta' pemetrexed fl-istess żmien ma' NSAIDs (eż. ibuprofen) jew aspirina f'dozi għoljin għandu jkun evitat minn jumejn qabel, dakinhar u sa jumejn wara l-ġhoti 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-ġhoti ta' pemetrexed fl-istess żmien f'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn hafifa għal moderata għandu jitwaqqaf mill-anqas minn 5 jjiem qabel, dakinhar u mill-inqas jumejn wara l-ġhoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4). Jekk ikun hemm il-bżonn tal-ġhoti fl-istess hin ta' NSAIDs, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin għal tossiċità, speċjalment mijelosoppressjoni u tossiċità gastrointestinali.

Pemetrexed ikollu metabolizmu limitat fil-fwied. Riżultati minn 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-citotossiċi kollha

Minhabba r-riskju akbar ta' trombozi f'pazjenti bil-kanċer, l-użu ta' kura antikoagulanti hija frekwenti. Minhabba li fl-istess individwu jkun hemm varjabilità kbira fl-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' monitoragg tal-INR (*International Normalised Ratio*) aktar spiss, jekk ikun deċiż li l-pazjent għandu jingħatalu kura b'antikoagulanti orali.

Użu fl-istess żmien huwa kontraindikati: 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 haġjin attenwati (hlief għal dak tal-yellow fever, fejn l-użu fl-istess żmien huwa kontraindikati): 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 inattivati jekk ikun jeżisti (poljomjelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Waqt il-kura b'pemetrexed, nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva. Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Irġiel li huma maturi sesswalment għandhom jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet waqt il-kura u sa 6 xhur wara. Huma rakkomandati miżuri ta' kontraċezzjoni jew ta' astinenza.

Tqala

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' pemetrexed f'nisa tqal iżda, bħal antimetaboliti oħra, hemm suspett li pemetrexed jikkawża difetti kongeniti serji 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-htigijiet tal-omm u r-riskju għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk pemetrexed jgħaddix fil-ħalib uman u wiehed 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 l-kura b'pemetrexed tista' tikkawża infertilità irriversibbli, l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħznu l-isperma qabel jibdeu jieħdu l-kura.

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-għeja. Għalhekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex fil-każ li jiġri dan, ma jsuqux jew ihaddmu 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 intuża bħala monoterapija kif ukoll jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun tal-għadam li jidher bħala anemija, newtropenja, lewkopenja, trombocitopenja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidher bħala anoressija, dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, farinġite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, zieda fl-aminotransferases, alopeċja, għeja, dihidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li dehru b'mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Toxic epidermal necrolysis.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

It-tabella hawn taht tati l-frekwenza u s-severità tal-effetti mhux mixtieqa li ġew irrappurtati f'>5% mill-168 pazjent b'mesoteljoma li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu cisplatin u pemetrexed u 163 pazjent b'mesoteljoma li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu cisplatin waħdu. Fiz-żewġ

ferghat ta' kura, dawn il-pazjenti, li ma kienu hadu ebda kimoterapija ohra, nghataw folic acid u vitamina B₁₂ bhala suppliment.

Stima tal-frekwenza: Komuni hafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), Rari hafna ($< 1/10,000$) u mhux maghrufa (ma tistax tigi stmata mid-dejta disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjeta taghhom, b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji.

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza | Avveniment* | Pemetrexed/cisplatin | | Cisplatin | |
|--|--------------|------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | | | (N = 168) | | (N = 163) | |
| | | | Kull grad ta' tossicita' (%) | Grad ta' tossicita' 3 - 4 (%) | Kull grad ta' tossicita' (%) | Grad ta' tossicita' 3 - 4 (%) |
| Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika | Komuni hafna | Tnaqqis fin-newtrofili/granuloċiti | 56.0 | 23.2 | 13.5 | 3.1 |
| | | Tnaqqis fil-lewkoċiti | 53.0 | 14.9 | 16.6 | 0.6 |
| | | Tnaqqis fl-emoglobina | 26.2 | 4.2 | 10.4 | 0.0 |
| | | Tnaqqis fil-plejtlits | 23.2 | 5.4 | 8.6 | 0.0 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni | Deidratazzjoni | 6.5 | 4.2 | 0.6 | 0.6 |
| Disturbi fis-sistema nervuza | Komuni hafna | Newropatija tas-Sensazzjoni | 10.1 | 0.0 | 9.8 | 0.6 |
| | Komuni | Tibdil fit-toghma | 7.7 | 0.0*** | 6.1 | 0.0*** |
| Disturbi fl-ghajnejn | Komuni | Konguntivite | 5.4 | 0.0 | 0.6 | 0.0 |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni hafna | Dijarea | 16.7 | 3.6 | 8.0 | 0.0 |
| | | Rimettar | 56.5 | 10.7 | 49.7 | 4.3 |
| | | Stomatite/Faringite | 23.2 | 3.0 | 6.1 | 0.0 |
| | | Tqalligh | 82.1 | 11.9 | 76.7 | 5.5 |
| | | Anoressija | 20.2 | 1.2 | 14.1 | 0.6 |
| | | Stitikezza | 11.9 | 0.6 | 7.4 | 0.6 |
| | Komuni | Dispepsja | 5.4 | 0.6 | 0.6 | 0.0 |
| Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda | Komuni hafna | Raxx | 16.1 | 0.6 | 4.9 | 0.0 |
| | | Alopecja | 11.3 | 0.0*** | 5.5 | 0.0*** |

| | | | | | | |
|--|--------------|---------------------------------------|------|------|------|-----|
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja | Komuni hafna | Żieda fil-kreatinina | 10.7 | 0.6 | 9.8 | 1.2 |
| | | Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina** | 16.1 | 0.6 | 17.8 | 1.8 |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni hafna | Gheja | 47.6 | 10.1 | 42.3 | 9.2 |

*Irreferi għal verżjoni 2 tas-CTC tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal kull grad ta' tossiċità hlief għat-terminu "tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina"

** Li ġejja mit-terminu "renali/ġenitoawrinarji oħrajn".

*** Skont is-CTC (v2.0; NCI 1998) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer, it-tibdil fit-toghma u l-alopeċja għandhom jiġu rrapportati biss bhala Grad 1 jew 2.

Għall-iskopijiet ta' din it-tabella ntuża limitu ta' 5% sabiex jiġu nklużi kull avveniment li min kien qed jirrapporta ikkonsidra li kien hemm xi konnessjoni possibbli ma' pemetrexed u cisplatin.

Tossiċitajiet CTC klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f \geq 1\%$ u $\leq 5\%$ tal-pazjenti li ntgħażlu b' mod arbitrarju biex jirċievu cisplatin u pemetrexed jinkludu: insuffiċjenza renali, infezzjoni, deni, newtropa bid-deni, zieda fl-AST, ALT u GGT, urtikarja, u uġiġh fis-sider.

Tossiċitajiet CTC klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f < 1\%$ tal-pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu cisplatin u pemetrexed jinkludu aritmja u newropatija motorja.

It-tabella taħt tati l-frekwenza u s-severità tal-effetti mhux mixtieqa li ġew irrapportati $f > 5\%$ tal-265 pazjent li ntgħażlu b' mod arbitrarju biex jirċievu pemetrexed waħdu b' supplementazzjoni ta' folic acid u vitamina B₁₂ u 276 pazjent li ntgħażlu bl-addoċċ biex jirċievu docetaxel waħdu. Il-pazjenti kollha kellhom dijanjosi ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar lokalment avvanzat jew metastatiku u qabel kienu diġà rċeview il-kimoterapija.

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza | Avveniment* | Pemetrexed N = 265 | | Docetaxel N = 276 | |
|--|--------------|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | | Kull grad ta' tossiċità (%) | Grad ta' tossiċità 3 - 4 (%) | Kull grad ta' tossiċità (%) | Grad ta' tossiċità 3 - 4 (%) |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | Komuni hafna | Tnaqqis fin-newtrofili / granulociti | 10.9 | 5.3 | 45.3 | 40.2 |
| | | Tnaqqis fil-lewkoċiti | 12.1 | 4.2 | 34.1 | 27.2 |
| | | Tnaqqis fl-emoglobina | 19.2 | 4.2 | 22.1 | 4.3 |
| | Komuni | Tnaqqis fil-plejtlits | 8.3 | 1.9 | 1.1 | 0.4 |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni hafna | Dijarrea | 12.8 | 0.4 | 24.3 | 2.5 |
| | | Rimettar | 16.2 | 1.5 | 12.0 | 1.1 |
| | | Stomatite/ Faringite | 14.7 | 1.1 | 17.4 | 1.1 |

| | | | | | | |
|--|--------|------------------------|------|-------|------|-------|
| | | Tqalligh | 30.9 | 2.6 | 16.7 | 1.8 |
| | | Anoressija | 21.9 | 1.9 | 23.9 | 2.5 |
| | Komuni | Stitikezza | 5.7 | 0.0 | 4.0 | 0.0 |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni | Żieda fl-SGPT (ALT) | 7.9 | 1.9 | 1.4 | 0.0 |
| | | Żieda fl-SGOT (AST) | 6.8 | 1.1 | 0.7 | 0.0 |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Komuni | Raxx/twaqqigh ta' qxur | 14.0 | 0.0 | 6.2 | 0.0 |
| | Komuni | Prurite | 6.8 | 0.4 | 1.8 | 0.0 |
| | | Alopeċja | 6.4 | 0.4** | 37.7 | 2.2** |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni | Gheja | 34.0 | 5.3 | 35.9 | 5.4 |
| | Komuni | Deni | 8.3 | 0.0 | 7.6 | 0.0 |

* Irreferi għal verżjoni 2 tas-CTC tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal kull grad ta' tossiċità.

** Skont is-CTC (v 2.0; NCI 1998) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer, l-alopeċja għandha tiġi rrapportata biss bhala Grad 1 jew 2.

Għall-iskopijiet ta' din it-tabella ntuża limitu ta' 5 % sabiex jiġi inkluz kull avveniment li min kien qed jirrapporta ikkunsidra li kien hemm xi konnessjoni possibbli ma' pemetrexed.

Tossiċitajiet CTC klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f \geq 1\%$ u $\leq 5\%$ tal-pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali biex jirċievu pemetrexed jinkludu: infezzjoni mingħajr newtopenja, newtopenja bid-deni, reazzjoni allergika/sensittivita aċċessiva, żieda fil-kreatinina, newropatija motorja, newropatija tas-sensazzjoni, eritema multiforme u wġiġh addominali.

Tossiċitajiet CTC klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f < 1\%$ tal-pazjenti li ntgħazlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pemetrexed jinkludu aritmji supraventrikulari.

Tossiċitajiet tal-laboratorju klinikament rilevanti ta' Grad 3 u Grad 4 kienu simili bejn ir-riżultati integrati ta' Fażi 2 minn tliet studji ta' pemetrexed bhala mediċina wehidha ($n = 164$) u l-istudju ta' Fażi 3 ta' pemetrexed bhala mediċina wehidha deskritta hawn fuq bl-eċċezzjoni ta' newtopenja (12.8% kontra 5.3%, rispettivament) u ż-żieda fl-alanine aminotransferase (15.2% kontra 1.9%, rispettivament). Wisq probabbli dawn id-differenzi kienu minhabba d-differenzi fil-popolazzjoni tal-pazjenti, peress li l-istudji ta' Fażi 2 kienu jinkludu kemm pazjenti li qatt ma kienu rċewew xi kimoterapija kif ukoll pazjenti b'kanċer tas-sider li kienu diġà rċewew hafna kimoterapija u li diġà kellhom metastasi tal-fwied u/jew testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'linja bażi mhux normali.

It-tabella hawn taħt tati l-frekwenza u s-severità tal-effetti mhux mixtieqa li huma kkunsidrati possibbilment relatati mal-mediċina taħt studju u li ġew irrapportati $f > 5\%$ ta' 839 pazjent b'NSCLC li b'mod arbitrarju ntgħazlu biex jirċievu cisplatin u pemetrexed u 830 pazjent b'NSCLC li b'mod arbitrarju ntgħazlu biex jirċievu cisplatin u gemcitabine. Il-pazjenti kollha rċewew it-terapija taħt studju bhala kura inizjali għal NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku u l-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' kura kellhom supplimentazzjoni shiħa ta' folic acid u vitamina B₁₂.

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza | Avveniment** | Pemetrexed/ cisplatin (N = 839) | | Gemcitabine/ cisplatin (N = 830) | |
|--|--------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--|------------------------------|
| | | | Kull grad ta' tossicità (%) | Grad ta' tossicità 3 - 4 (%) | Kull grad ta' tossicità (%) | Grad ta' tossicità 3 - 4 (%) |
| Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika | Komuni ħafna | Tnaqqis fl-emoglobina | 33.0* | 5.6* | 45.7* | 9.9* |
| | | Tnaqqis fin-newtrofili/granuloċiti | 29.0* | 15.1* | 38.4* | 26.7* |
| | | Tnaqqis fil-Lewkoċiti | 17.8 | 4.8* | 20.6 | 7.6* |
| | | Tnaqqis fil-Plejtli | 10.1* | 4.1* | 26.6* | 12.7* |
| Disturbi fis-sistema nervuza | Common | Newropatija tas-sensazzjoni | 8.5* | 0.0* | 12.4* | 0.6* |
| | | Tibdil fit-toghma | 8.1 | 0.0*** | 8.9 | 0.0*** |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni ħafna | Tqalligh | 56.1 | 7.2* | 53.4 | 3.9* |
| | | Rimettar | 39.7 | 6.1 | 35.5 | 6.1 |
| | | Anoressija | 26.6 | 2.4* | 24.2 | 0.7* |
| | | Stitikezza | 21.0 | 0.8 | 19.5 | 0.4 |
| | | Stomatite/Faringite | 13.5 | 0.8 | 12.4 | 0.1 |
| | | Dijarrea mingħajr kolostomija | 12.4 | 1.3 | 12.8 | 1.6 |
| | Komuni | Dispepsja /hruq ta' stonku | 5.2 | 0.1 | 5.9 | 0.0 |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | Komuni ħafna | Alopeċja | 11.9* | 0*** | 21.4* | 0.5*** |
| | Komuni | Raxx/twaqqigh ta' qxur | 6.6 | 0.1 | 8.0 | 0.5 |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja | Komuni ħafna | Żieda fil-kreatinina | 10.1* | 0.8 | 6.9* | 0.5 |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni ħafna | Gheja | 42.7 | 6.7 | 44.9 | 4.9 |

* Valuri P <0.05 meta tqabbel pemetrexed/cisplatin ma' gemcitabine/cisplatin, permezz tal-Fisher Exact test.

** Irreferi għas-CTC (v 2.0; NCI 1998) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal kull Grad ta' Tossicità.

** Skont is-CTC (v 2.0; NCI 1998) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer, it-tibdil fit-togħma u l-alopeċja għandhom jiġu rrapportati bhala Grad 1 jew 2 biss.

Għall-iskopijiet ta' din it-tabella ntuża limitu ta' 5% sabiex jiġi nkluz kull avveniment li min kien qed jirrapporta kkonsidra li kien hemm xi konnessjoni possibbli ma' pemetrexed u cisplatin.

Tossiċitajiet klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f \geq 1\%$ u $\leq 5\%$ tal-pazjenti li ntgħażlu b' mod arbitrarju biex jirċievu cisplatin u pemetrexed jinkludu: żieda fl-AST, żieda fl-ALT, infezzjoni, newtropsenja bid-deni, insuffiċjenza renali, deni, deidratazzjoni, konguntivite u tnaqqis fit-tneħħija ta' kreatinina.

Tossiċitajiet klinikament rilevanti li ġew irrapportati $f < 1\%$ tal-pazjenti li b' mod arbitrarju ntgħażlu biex jirċievu cisplatin u pemetrexed jinkludu: żieda fil-GGT, uġiġh fis-sider, aritmja, u newropatija motorja.

Tossiċitajiet klinikament rilevanti skond is-sess, kienu simili għall-popolazzjoni totali f' pazjenti li rċeew pemetrexed flimkien ma' cisplatin.

It-tabella hawn taht tipprovdi l-frekwenza u s-severità tal-effetti mhux mixtieqa li huma maħsuba li jistgħu jkunu relatati mal-medicina taht studju u li ġew irrapportati $f > 5\%$ tat-800 pazjent li b' mod arbitrarju ġew magħzula biex jirċievu pemetrexed bhala sustanza waħidha u l-402 pazjenti li b' mod arbitrarju ġew magħzula biex jirċievu placebo fl-istudji ta' manteniment (JMEN: N=663) u tat-kompliġja ta' manteniment b' pemetrexed (PARAMOUNT: N=539), b' pemetrexed bhala sustanza waħidha. Il-pazjenti kollha kienu ddijanostikati li kellhom NSCLC fi Stadju IIIB je IV u li diġà kienu rċeew kemoterapija bbażata fuq il-platinum. Il-pazjenti fiż-żewġ ferġhat tal-istudju ġew mogtija l-folic acid u l-vitamina B₁₂.

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza* | Avveniment** | Pemetrexed*** (N =800) | | Placebo*** (N =402) | |
|--|--------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | | Kull grad ta' tossiċità (%) All | Grad ta' tossiċità 3 - 4 (%) | Kull grad ta' tossiċità (%) | Grad ta' tossiċità 3 - 4 (%) |
| Disturbi fid-demem u fis-sistema limfatika | Komuni hafna | Tnaqqis fl-emoglobina | 18.0 | 4.5 | 5.2 | 0.5 |
| | Komuni | Tnaqqis fil-lewkoċiti | 5.8 | 1.9 | 0.7 | 0.2 |
| | | Tnaqqis fin-newtrofili | 8.4 | 4.4 | 0.2 | 0.0 |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni | Newropatija-tas-sensazzjoni | 7.4 | 0.6 | 5.0 | 0.2 |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni hafna | Tqalligh | 17.3 | 0.8 | 4.0 | 0.2 |
| | | Anoressija | 12.8 | 1.1 | 3.2 | 0.0 |
| | Komuni | Rimettar | 8.4 | 0.3 | 1.5 | 0.0 |
| | | Mukosite/stomata | 6.8 | 0.8 | 1.7 | 0.0 |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni | Żieda fl-ALT (SGPT) | 6.5 | 0.1 | 2.2 | 0.0 |
| | | Żieda fl-AST (SGOT) | 5.9 | 0.0 | 1.7 | 0.0 |

| | | | | | | |
|--|--------------|-------------------------|------|-----|------|-----|
| Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda | Komuni | Raxx/ deskwamazzjoni | 8.1 | 0.1 | 3.7 | 0.0 |
| Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata | Komuni hafna | Gheja | 24.1 | 5.3 | 10.9 | 0.7 |
| | Komuni | Ugigh | 7.6 | 0.9 | 4.5 | 0.0 |
| | | Edima | 5.6 | 0.0 | 1.5 | 0.0 |
| Disturbi fil-kliewi | Komuni | Disturbi fil-kliewi**** | 7.6 | 0.9 | 1.7 | 0.0 |

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

*Definizzjoni tat-termini ta' frekwenza: Komuni hafna- $\geq 10\%$; Komuni - $> 5\%$ and $< 10\%$. Ghall-il minimu ta' 5% biex jiggu inkluzi dawg l-avvenimenti kollha li l-awtur haseb li setghu kellhom relazzjoni ma' pemetrexed.

* Irriferi għall-Kriterji NCI CTCAE (Verzjoni 3.0; NCI 2003) għal kull grad ta' tossicità. Ir-rati ta' rappurtagg li jidhru huma skont il-verzjoni 3.0 tas-CTCAE.

*** It-tabella tar-reazzjonijiet avversi unifikati tikkombina r-rizultati tal-istudji ta' manteniment b'pemetrexed JMEN (N=663) u tat-tkomplija ta' manteniment b'pemetrexed PARAMOUNT (N=539)

**** Terminu li jigbor kollox u jinkludi zieda fil-kreatinina fis-serum/demm, tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, insufficjenzi renali u renali/genitourinarji-ohrajn.

Tossicità CTC klinikament rilevanti ta' kwalunkwe grad li giet irrapportata $f^{\geq} 1\%$ u $< 5\%$ tal-pazjenti li b'mod arbitrarju gew magħzula biex jirċievu pemetrexed jinkludu: newtropsenja bid-deni, infezzjoni, tnaqqis fil-plejtlits, dijarea, stitikezza, alopeċja, hakk, deni (fin-nuqqas ta' newtropsenja), mard fis-superfċji tal-ghajn (inkluza l-konguntivite), zieda fit-tixrid ta' dmugh, sturdament u newropatija motorja.

Tossicità CTC klinikament rilevanti li giet irrapportata $f^{<} 1\%$ tal-pazjenti li b'mod arbitrarju gew magħzula biex jirċievu pemetrexed jinkludu: reazzjoni allergika/sensittività eċċessiva, eritema multiforme, arritmja supraventrikulari u embolizmu pulmonarju.

Ġiet eżaminata s-sigurtà ta' dawg il-pazjenti li b'mod arbitrarju gew magħzula biex jirċievu pemetrexed (N=800). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi giet analizzata f'pazjenti li rċewew ≤ 6 ċikli ta' manteniment b'pemetrexed (N=519), u mqabbla mal-pazjenti li rċewew > 6 ċikli ta' pemetrexed (N=281). B'esperożizzjoni itwal gew osservati židiet fir-reazzjonijiet avversi (kull grad). Ġiet osservata, wisq probabbli kkwazata mill-medicina taht studju, zieda sinifikanti fl-inċidenza ta' newtropsenja ta' Grad 3/4 b'esperożizzjoni itwal għal pemetrexed (≤ 6 ċikli: 3.3%, > 6 ċikli: 6.4%: $p=0.046$). Ma dehr ebda differenzi statistikament sinifikanti fir-reazzjonijiet individwali avversi ohra ta' Grad 3/4/5 b'esperożizzjonijiet itwal.

Avvenimenti serji ċerebrovaskulari u kardjovaskulari, li jinkludu infart mijokardijaku, angina pectoris, inċident ċerebrovaskulari u attakk iskemiku temporanju gew irrapportati b'mod mhux komuni matul l-istudji kliniċi b'pemetrexed, hafna drabi meta ngħata ma' sustanza ċitotossika ohra.

Hafna mill-pazjenti li fuqhom gew osservati dawn l-avvenimenti digà kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari.

Każijiet rari ta' epatite, potenzjalment serji, gew irrapportati matul l-istudji kliniċi b'pemetrexed.

Pancitopenja giet irrapportata b'mod mhux komuni matul l-istudji kliniċi b'pemetrexed.

Fi studji kliniċi, b'mod mhux komuni, ġew irrapportati każijiet ta' kolite (li jinkludu fsada intestinali u rettali, xi kultant fatali, perforazzjoni intestinali, nekrozi intestinali u tiflite), f'pazjenti kkurati b'pemetrexed.

Fi studji kliniċi, b'mod mhux komuni, ġew irrapportati każijiet ta' pulmonite interstizjali b'insuffiċjenza respiratorja, xi kultant fatali, f'pazjenti kkurati b'pemetrexed.

Każijiet mhux komuni ta' edima ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'pemetrexed.

Esofaġite/esofaġite kawża tar-radjazzjoni ġiet irrapportata b'mod mhux komuni waqt provi kliniċi b'pemetrexed.

Sepsis,

Sepsis, xi kultant fatali, ġiet rrapportata b'mod komuni fi provi kliniċi b'pemetrexed.

Waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġew irrapportati dawn ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti kkurati b'pemetrexed:

B'mod komuni ġiet irrapportata l-iperpigmentazzjoni.

Każijiet mhux komuni ta' insuffiċjenza renali akuta ġew irrapportati meta pemetrexed intuża waħdu jew flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (ara sezzjoni 4.4). Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrapportati f'ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq bi frekwenza mhux magħrufa.

Każijiet mhux komuni ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara t-terpija b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.4).

B'mod rari ġew irrapportati każijiet fejn regħhu deħru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel (ara sezzjoni 4.4).

B'mod mhux komuni ġew irrapportati każijiet ta' iskemija periferali li xi kultant wasslu għal nekrozi fl-estremitàjiet.

Ġew irrapportati każijiet rari ta' kundizzjonijiet tat-tip bl-inafet li jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Toxic epidermal necrolysis li f'xi każijiet kienu fatali.

B'mod rari, ġiet irrapportata l-anemija emolitika medjata mis-sistema immuni f'pazjenti kkurati b'pemetrexed.

Ġew irrapportati każijiet rari ta' xokk anafilattiku.

Edima eritematoża, l-iżjed tar-riglejn, ġiet irrapportata b'frekwenza mhux magħrufa.

B'frekwenza mhux magħrufa ġew irrapportati disturbi infettivi u mhux infettivi tad-dermis, l-ipodermis u/jew tat-tessut ta' taħt il-gilda (eż. dermo-ipodermite batterjali akuta, psewdoċellulite, dermatite).

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 dwar il-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: newtropsenja, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polinewropatija tas-sensaazzjoni, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppresjoni tal-mudullun tal-għadam kif jixhdu n-newtropsenja, t-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk jista' jkun hemm, infezzjoni kemm bid-deni jew minghajr deni, dijarrea, u/jew mukożite. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taht osservazzjoni u jittiehdilhom l-għadd tad-demm u għandhom jirċievu terapija ta' sostenn kif meħtieġ. Fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' pemetrexed għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' calcium folinate/ folic acid.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Pha

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

CIAMBRA (pemetrexed) hija sustanza antifolatika, antikanċeroġenika b'izjed minn objettiv wiehed li taħdem billi tfixxkel proċessi metaboliki 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 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-żewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jehel magħha l-folat. Ladarba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz tal-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-konċentrazzjoni 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.

Effikaċja klinika

Mesoteljoma

EMPHACIS, studju ta' fażi 3, single-blind, magħmul f'hafna ċentri, randomised, b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra cisplatin, f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, wera li pazjenti kkurati b'pemetrexed 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, ġew introdotti mat-terapija tal-pazjenti, folic acid f'doża baxxa u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni. L-analizi primarja ta' dan l-istudju saret fuq il-popolazzjoni kollha ta' pazjenti li b'mod arbitrarju intgħazlu għal fergħa ta' kura fejn inghatat il-medicina taht studju (mgħazula b'mod arbitrarju u kkurati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċewew folic acid u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taht studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-rizultati ta' dawn l-analizi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taht:

Effikaċja ta' pemetrexed ma' cisplatin vs. cisplatin f'mesoteljoma plewrali malinna in

| | azjenti magħzula b'mod arbitrarju u kkurati patients | Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija ollhapatients |
|--|---|---|
| | | |

| Parametru ta' effikaċja | pemetrexed / cisplatin (N = 226) | cisplatin (N = 222) | pemetrexed / 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* | 0.020 | | 0.051 | |
| Žmien medjan fil-progress tat-tumur (xhur) (95 %) | 5.7 (4.9 - 6.5) | 3.9 (2.8 - 4.4) | 6.1 (5.3 - 7.0) | 3.9 (2.8 - 4.5) |
| Log Rank p-value* | 0.001 | | 0.008 | |
| Žmien sal-falliment fil-kura (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* | 0.001 | | 0.001 | |
| Ir-rata ta' rispons globali** (95 % CI) | 41.3 % (34.8 - 48.1) | 16.7 % (12.0 - 22.2) | 45.5 % (37.8 - 53.4) | 19.6 % (13.8 - 26.6) |
| Fisher's exact p-value* | < 0.001 | | < 0.001 | |

Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza

* p-value jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ fergħat.

** Fil-fergħa ta' pemetrexed /cisplatin, ntgħażlu b' mod arbitrarju u kkurati (N = 225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N = 167)

Titjib statistikament sinifikanti fis-sintomi klinikament rilevanti (uġiġh u qtuġh ta' nifs) assoċjati ma' mesoteljoma plewrali malinna kien dimonstrat fil-fergħa ta' pemetrexed /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' kura seħħet minhabba titjib fil-funzjoni tal-pulmun fil-fergħa ta' pemetrexed /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 ikkurati b' pemetrexed waħdu. Bħala medicina wehida pemetrexed kien studjat, f' 64 pazjent b' mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, f' doża ta' 500 mg/m². Il-rata ta' rispons globali kienet ta' 14.1 %.

NSCLC, it-tieni linja ta' kura:

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f' hafna ċentri b' pemetrexed kontra docetaxel f' pazjenti b' NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku wara kimoterapija preċedenti, wera żminijiet medjani ta' sopravivenza ta' 8.3 xhur f' pazjenti kkurati b' pemetrexed (Popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Jiġu Kkurati [ITT - *Intent To Treat*], n = 283) u 7.9 xhur f' pazjenti kkurati b' docetaxel (ITT n = 288). Il-kimoterapija li nġhatat qabel ma kinix tinkludi pemetrexed. Analizi tal-impatt tal-istoloġija ta' NSCLC fuq l-effett tat-trattament fuq is-sopravivenza kienet favur pemetrexed 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 kienet favur docetaxel għal 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' pemetrexed fis-sottogruppi istoloġiċi.

Informazzjoni klinika limitata, minn prova separata, kkontrollata u, randomised ta' Fażi 3, tissuggerixxi li l-informazzjoni dwar l-effikaċja (sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni) għal pemetrexed hija simili bejn il-pazjenti li kienu ġew ikkurati qabel b' docetaxel (n=41) u pazjenti li ma rċevewx kura b' docetaxel qabel (n=540).

Effikaċja ta' pemetrexed vs docetaxel f' popolazzjoni ITT – NSCLC

| | Pemetrexed | 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 | (0.82 - 1.20) | |
| □ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri | 0.226 | |
| Sopravivenza minghajr progressjoni (xhur) | (n = 283) | (n = 288) |
| □ Medjan | 2.9 | 2.9 |
| □ HR (95 % CI) | 0.97 (0.82 – 1.16) | |
| Żmien sal-falliment tal-kura (TTTF - xhur) | (n = 283) | (n = 288) |
| □ Medjan | 2.3 | 2.1 |
| □ HR (95 % CI) | 0.84 (0.71 - 0.997) | |
| Rispons (n: eligibbli għar-rispons) | (n = 264) | (n = 274) |
| □ Rata ta' rispons (%) (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 tikkura; n = daqs tal-popolazzjoni kollha.

NSCLC, l-ewwel linja ta' kura:

Studju ta' Fazi 3, open-label, randomised, magħmul f'ħafna ċentri b pemetrexed 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 pemetrexed flimkien ma' cisplatin (popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Tikkura (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-analizi tal-effikaċja primarja kienet ibbażata fuq il-popolazzjoni ITT. Ġew evalwati wkoll l-analizi ta' sensitività ta' endpoints ta' effikaċja primarja fil-popolazzjoni Kwalifikata bi Protokoll (PQ - *Protocol Qualified*). L-analizi tal-effikaċja fil-popolazzjoni PQ huma konsistenti mal-analizi fil-popolazzjoni ITT u jikkonfermaw li AC m'humix inferjuri għal GC.

Is-sopravivenza minghajr progressjoni (PFS - *Progression free survival*) u r-rata ta' rispons totali kienu simili fiż-żewġ fergħat ta' kura: Il-medjan ta' PFS kien ta' 4.8 xhur għal pemetrexed 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 pemetrexed 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 stħarriġ indipendenti (400/1725 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju għall-istħarriġ).

L-analizi tal-impatt tal-istologija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet differenzi statistikament sinifikanti fis-sopravivenza skont-istologija, ara t-tabella hawn taht.

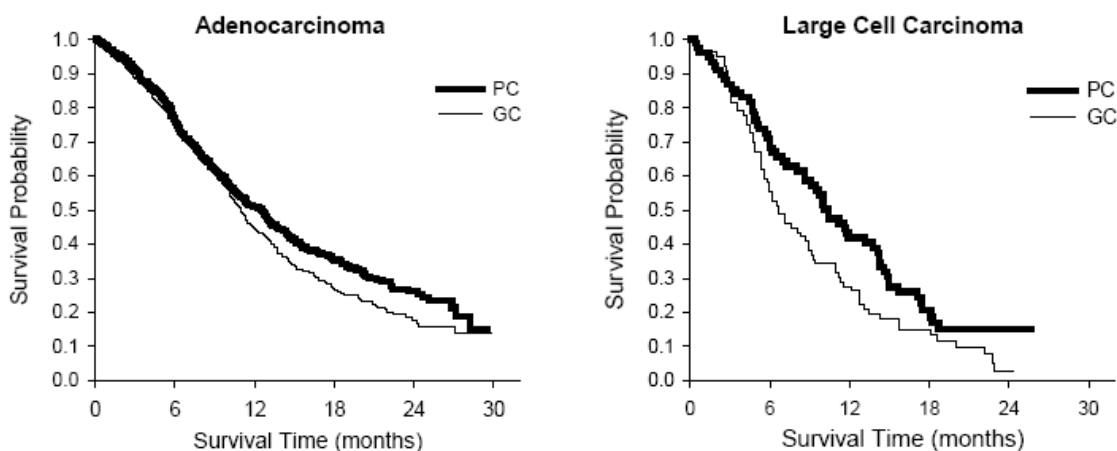
L-Effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-ewwel linja ta' kura tal-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar- popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.

| Popolazzjoni ITT u sottogruppi istologiċi ITT | Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI) | | | | Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI) | Valur-p ta' superjorità |
|---|--|-------|-------------------------|-------|--|-------------------------|
| | Pemetrexed + 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 |
| Adenokarcinoma (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 tikkura; N = daqs tal-popolazzjoni kollha.

^a Statistikament 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'hemmx inferjorità (p < 0.001).

Kaplan Meier plots of overall survival by histology



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

Pazjenti kkurati b'pemetrexed u cisplatin kellhom bżonn ta' anqas trasfuzjonijiet (16.4% kontra 28.9%, p<0.001), trasfuzjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-dem (16.1% kontra 27.3%, p<0.001) u trasfuzjonijiet 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, kura ta' manteniment:

JMEN

Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-plaċebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed flimkien mal-aħjar kura ta' sostenn (BSC - best supportive care) (n = 441) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' BSC (n = 222)

f'pazjenti b'Kancer tal-Pulmun Mhux b'Ċelluli Żgħar (NSCLC) lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV) u li magħmlux progress wara 4 ċikli ta' par ta' kura tal-ewwel linja li kien fih Cisplatin jew Carboplatin flimkien ma' Gemcitabine, Paclitaxel jew Docetaxel. Il-par ta' kura tal-ewwel linja li kien fih pemetrexed ma kienx inkluż. Il-pazjenti kollha inklużi f'dan l-istudju kellhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċevew kura 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' terapija. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 5 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed u 3 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' kura b'pemetrexed.

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

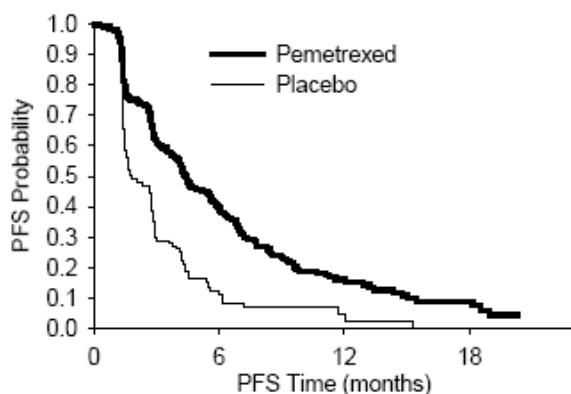
Konsistenti ma' studji oħra ta' pemetrexed, f'JMEN giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istologija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (n= 430, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien ta' 4.4 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 1.8 xhur għall-fergħa tal-placebo, proporzjon ta' riskju = 0.47, 95 % CI = 0.37-0.60, p = 0.0001. 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' pemetrexed u ta' 10.3 xhur għall-fergħa tal-placebo (proporzjon ta' riskju = 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' pemetrexed u ta' 13.6 xhur għall-fergħa tal-placebo (proporzjon ta' riskju = 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' pemetrexed fuq placebo.

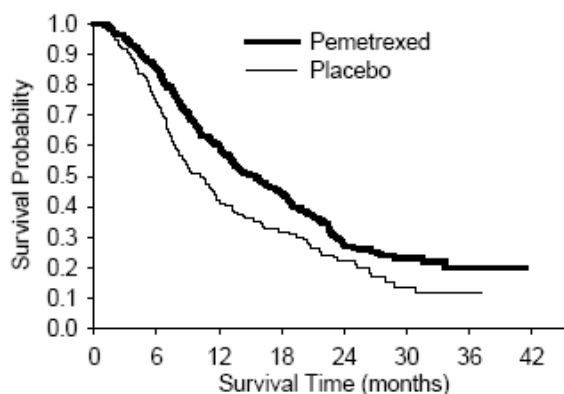
Bejn is-sottogruppi ta' istologija ma ġew osservati ebda differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' pemetrexed.

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

Progression-Free Survival



Overall Survival



PARAMOUNT

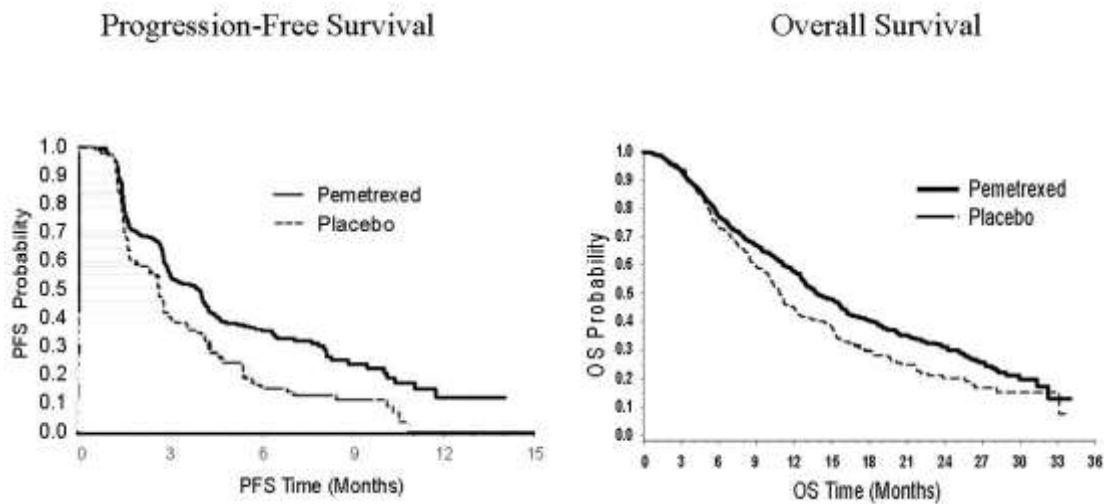
Studju ta' Fazi 3 kkontrollat bil-plaċebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (PARAMOUNT), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' tkompliġja ta' manteniment b'pemetrexed flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom NSCLC li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), ħlief meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous u li ma wrew ebda progress wara 4 ċikli ta' par ta' kura tal-ewwel linja b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħzula b'mod arbitrarju biex jieħdu kura ta' manteniment b'pemetrexed jew plaċebo. Mill-pazjenti li ġew magħzula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għall-kura inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula biex jirċievu l-kura ta' manteniment ried ikollhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Iż-żmien medjan mill-bidu tal-kura inizjali b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin sal-bidu tal-kura ta' manteniment kien ta' 2.96 xhur kemm fil-fergħa ta' pemetrexed kif ukoll fil-fergħa tal-plaċebo. Il-pazjenti li ġew magħzula b'mod arbitrarju rċevew il-kura 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 l-kura tal-ewwel linja (inizjali) kienet kompluta. Pazjenti rċevew medjan ta' 4 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed u 4 ċikli ta' plaċebo. Total ta' 169 pazjent (47.1 %) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed, li jirrappreżentaw mill-inqas 10 ċikli shaħ ta' pemetrexed.

-istudju laħaq il-punt primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed meta mqabbel mal-fergħa tal-plaċebo (n=472, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti; medjan ta' 3. xhur u 2.6 xhur rispettivament) (proporzjon ta' riskju = 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 magħzula b'mod arbitrarju, kif mkejja mill-bidu tal-kura tal-ewwel linja inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, il-medjan tal-PFS evalwat mill-investigatur kien ta' 6.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 5.6 xhur għall-fergħa tal-plaċebo (proporzjon ta' riskju = 0.59 95% CI = 0.47-0.74).

Wara li bdiet il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), il-kura bi pemetrexed kienet statistikament superjuri għal plaċebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, proporzjoni ta' riskju = 0.78, 95% CI=0.64-0.96, p=0.0195). Fil-hin ta' din l-analizi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu hajjin jew ma baqgħux jiġu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' plaċebo. Dan l-effett relattiv fil-kura bi pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inklużi stadju tal-marda, rispons fil-bidu, ECOG PS, stat ta' tipjip, sess, istoloġija u età) u simili għal dak osservat fl-analizi mhux agġustati ta' OS u PFS. Ir-rati ta' sopravivenza għall-ewwel sena u għat-tieni sena għal pazjenti fuq pemetrexed kienu ta' 58% u 32% rispettivament meta mqabbla ma' 45% u 21% għal pazjenti fuq plaċebo. Mill-bidu tal-kura tal-ewwel linja inizjali ta'

pemetrexed flimkien ma' cisplatin, l-OS medjan tal-pazjenti kien ta' 16.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 14.0-il xhur għall-fergħa ta' placebo (hazard ratio= 0.78, 95% CI= 0.64-0.96). Il-persentagg ta' pazjenti li rċevew kura wara l-istudju kien ta' 64.3% għal pemetrexed u 71.7% għal placebo.

PARAMOUNT: Graff Kaplan Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u Sopravivenza Totali (OS) għat-tkomplija ta' manteniment bi pemetrexed kontra placebo f'pazjenti b'NSCLC minbarra daww fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous (kkwantifikat permezz ta' għażla b'mod arbitrarju)



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

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjonijiet mogħtija (ara sezzjoni 4.2).

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/m² infużi fuq perjodu ta' għaxar minuti f' 426 pazjent bil-kanċer li kellhom varjetà ta' tumuri solidi. Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fl-istat 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-kliewi. 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 ingħatat id-doża. Studji *in vitro* juru li b'mod attiv OAT3 (organic anion transporter) inixxi lil pemetrexed. It-tnehhija sistemika totali ta' pemetrexed hija ta' 91.8 ml/min u l-half-life tal-eliminazzjoni mill-plażma hija ta' 3.5 sigħat f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (tnehhija tal-kreatinina ta' 90 ml/min). Il-varjabilità fit-tnehhija bejn il-pazjenti hija moderata f'perċentwali ta' 19.3 %. L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-oghla konċentrazzjoni fil-plażma ta' pemetrexed jiżdiedu proporzjonament mad-doża. Il-farmakokinetika ta' pemetrexed hija konsistenti fuq hafna ċikli ta' kura.

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 B₁₂ 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 skeletali 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 giet mogħtija injezzjoni bolus minn ġol-vini għal 9 xhur, ġie osservat tibdil fit-testikoli (deġenerazzjoni/nekrozi tal-epitelju seminiferu). Dan jissuġġerixxi li pemetrexed jista' jdgħajjef il-fertilità maskili. Il-fertilità femminili ma gietx investigata.

Pemetrexed ma kienx mutageniku kemm fit-test *in vitro* ta' aberrazzjoni kromosomali li sar fuq iċ-ċelluli ovarji tal-ħamster Ĉiniż kif ukoll fit-test Ames. Fit-test mikronukleju *in vivo* li sar fil-ġurdien, deher li pemetrexed huwa klastoġeniku.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibilitajiet

Pemetrexed huwa fizikament inkompatibbli ma' dilwenti li fihom il-kalċju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 sena

Kunjett mhux miftuħ

sentejn

Soluzzjonijiet rikostitwiti u tal-infuzjoni

ML-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu tas-soluzzjoni tal-infuzjoni ta' pemetrexed giet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C jew 15-25°C. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infuzjoni. Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u m'għandhomx ikunu iktar minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C jew 15°C sa 25°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjett mhux miftuħ

Din il-medicina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

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

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

Kunjett tal-ħġieg ta' Tip I b'tapp tal-lasktu chlorobutyl u sigill tal-aluminju b'għatu li jittajjar malajr. Il-kunjett huwa miksi bi tgeżwira tal-plastik li tehel miegħu. Kull kunjett ta' 50 mL fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate). Pakkett b'kunjett wiehed.

Pakkett b'kunjett wiehed.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

1. Uża teknika asettika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-għoti tal-infuzjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' CIAMBRA li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-għoti tal-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Irrikostitwixxi kunjetti ta' 100mg 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. 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 100 ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml(0.9%)sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infuzjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infuzjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-għoti u boroż tal-infuzjoni infurrati 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. Tgħatihx 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-ligijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni: L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infuzjoni 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 fkuntatt mal- ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mal-membrani mukużi, laħlah 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 mhumiex visikanti.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Il-Lussemburgu

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

EU/1/15/1055/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 2 Diċembru 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET 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).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornamenti 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)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- 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

CIAMBRA 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed

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

Each vial contains 100 mg ta' pemetrexed (bhala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett ikun fih 25 mg/ml ta' pemetrexed.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Mannitol (E 421), hydrochloric acid, sodium hydroxide (ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni).

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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Il-Lussemburgu

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

EU/1/15/1055/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CIAMBRA 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

CIAMBRA 100 mg tab għal konċnetrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed
Għal-użu fil-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

CIAMBRA 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed

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

Each vial contains 500 mg ta' pemetrexed (bhala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett ikun fih 25 mg/ml ta' pemetrexed.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Mannitol (E 421), hydrochloric acid, sodium hydroxide (ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni).

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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Il-Lussemburgu

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

EU/1/15/1055/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CIAMBRA 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

CIAMBRA 500 mg tab għal konċnetrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed
Għal-użu fil-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

500 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

pemetrexed

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tibda tiehu 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 j ew lill-ispizjar tiegħek
- 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.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu CIAMBRA u għalxiex jintuża

CIAMBRA hija medicina li tintuża fil-kura tal-kanċer.

CIAMBRA jingħata flimkien ma' cisplatin, medicina oħra kontra l-kanċer, bhala kura għal mesoteljoma plewrali malinna, tip ta' kanċer li jaffettwa r-rita tal-pulmun, lil pazjenti li jkunu għadhom ma ngħatawx kimoterapija.

CIAMBRA jintuża wkoll, flimkien ma' cisplatin, fil-kura inizjali ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun fi stadju avanzat.

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

CIAMBRA jintuża wkoll fil-kura ta' pazjenti bi stadju avanzat tal-kanċer tal-pulmun fejn il-marda nfirxet iżjed wara li tkun intużat kimoterapija inizjali oħra.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża CIAMBRA

Tużax CIAMBRA

- jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal pemetrexed jew sustanzi oħra ta CIAMBRA (elenkati f'sezzjoni 6).
- ijekk qieghda tredda'; trid twaqqaf it-treddigh waqt il-kura b'CIAMBRA.
- jekk hadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tiehu tilqima kontra l-yellow fever.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tal-isptar qabel ma tircievi CIAMBRA.

Jekk bhalissa ghandek jew fil-passat kellek xi problemi fil-kliewi, kellem lit-tabib tieghek jew lill-ispizjar fl-isptar ghaliex jista' jkun li ma tkunx tista' tiehu CIAMBRA.

Qabel kull infużjoni ser jittehdulek kampjuni tad-demmm biex jiġi evalwat jekk ghandekx funzjoni suffiċjenti tal-kliewi u tal-fwied u jekk ghandekx biżżejjed ċelluli tad-demmm biex tinghata CIAMBRA. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża jew jistenna ftit iehor biex jaghtik il-kura skont il-kundizzjoni ġenerali tieghek u jekk l-ghadd taċ-ċelluli tad-demmm tieghek ikunx baxx wisq. Jekk tkun qed tinghata cisplatin ukoll, it-tabib tieghek ser jara li tkun idratat/a sew u li tinghata kura xierqa kontra r-rimettar qabel u wara li tinghata cisplatin. Jekk kellek jew se jkollok kura permezz tar-radjazzjoni, jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek għax meta tiehu CIAMBRA, kmieni jew tard fil-kura jista' jkollok reazzjoni għar-radjazzjoni.

Jekk dan l-aħħar hadt xi tilqim, jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek għax hemm il-possibbiltà li dan jikkawża xi effetti ħżiena meta tiehu CIAMBRA.

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

Jekk ghandek akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-pulmun tieghek, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jneħħilek dak il-fluwidu qabel ma jaghtik CIAMBRA.

Tfal u adolexxenti

M'hemm ebda użu rilevanti ta' CIAMBRA fil-popolazzjoni pedjatrika.

Mediċini oħra u CIAMBRA

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek jekk qieghed tiehu xi mediċini għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal mediċini msejġha "mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi" (NSAIDs - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), fosthom mediċini li jinxtraw mingħajr ricetta tat-tabib (bħal ibuprofen). Hemm hafna tipi ta' NSAIDs b'tul ta' żmien ta' attività differenti. It-tabib tieghek jgħidlek liema mediċini tista' tiehu u meta tista' teħodhom skond id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' CIAMBRA u/jew l-istat tal-funzjoni tal-kliewi tieghek. Jekk ghandek xi dubju, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk xi mediċini li ghandek humiex NSAIDs.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek jew lill-ispizjar tal-isptar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr ricetta.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, **għid lit-tabib tieghek**. L-użu ta' CIAMBRA għandu jiġi evitat waqt it-tqala. It-tabib tieghek jiddiskuti mieghek dwar ir-riskju potenzjali li tiehu CIAMBRA waqt it-tqala. In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'CIAMBRA.

Treddiġh

Jekk qieghda tredda', għid lit-tabib tieghek. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'CIAMBRA.

Fertilità

L-irġiel għandhom jinghataw parir biex ma jsirux missirijiet waqt u sa 6 xhur wara l-kura b' CIAMBRA u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b' CIAMBRA u sa 6 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt il-kura jew fis-sitt xhur ta' wara li tkun hadt il-kura, hu

parir minghand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Jista' jkun li tkun trid tieħu parir dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda l-kura.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

CIAMBRA fih sodium

CIAMBRA 100 mg Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

CIAMBRA 500 mg Din il-medicina fiha 54 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 2,7% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif għandek tuża CIAMBRA

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

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

Meta tuża CIAMBRA flimkien ma' cisplatin:

It-tabib jew spizjar tal-isptar jaħdem id-doża li għandek bżonn skond 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' CIAMBRA. L-infużjoni ta' cisplatin tieħu madwar sagħtejn.

Ġeneralment l-infużjoni għandha tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Medicini oħra:

Kortikosteroidi: it-tabib tiegħek jordnalek pilloli tal-isteroidi (ekwivalenti għal 4 milligrammi ta' dexamethasone darbtejn kuljum) li jkollok bżonn tieħu l-ġurnata ta' qabel, dakinhar u l-ġurnata ta' wara l-kura b'CIAMBRA. Din il-medicina tingħatalek sabiex titnaqqas il-frekwenza u s-severità ta' reazzjonijiet fil-ġilda li jista' jkollok waqt il-kura 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 mikrogramma) li trid tieħu darba kuljum waqt it-trattament b' CIAMBRA. Trid tieħu mill-inqas 5 dozi matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' CIAMBRA. Trid tkompli tieħu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' CIAMBRA. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B₁₂ (1000 mikrogramma) fil-ġimgħa ta' qabel li tingħata CIAMBRA u mbagħad madwar kull 9 ġimgħat (li jikkorrispondu għal 3 korsijiet ta' kura b' CIAMBRA). Il-vitamina B₁₂ u folic acid jingħatawlek sabiex jitnaqqsu l-effetti tossiċi possibbli tal-kura kontra l-kanċer.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f kulhadd.

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

- Deni jew infezzjoni: 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). L-infezzjoni (sepsis) tista' tkun serja u tista' twassal għall-mewt.
- Jekk tibda thoss uġiġh fsidrek jew ikollok il-qalb tħabbat b'rata mgħaġġla.
- Jekk thoss uġiġh, ħmura, nefha jew griehi f'ħalqek.
- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda / sensazzjoni ta' hruq jew tingiż, jew deni. 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 ħafna 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).
- 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).
- Jekk f'daqqa waħda thossok qed/a taqta' nifsek, uġiġh qawwi f'sidrek jew soġħla b'katarru li jkun fih id-demmm (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekondarji b'CIAMBRA jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

Ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm

Livell baxx ta' emoglobina (anemija)

Għadd baxx ta' plejtlits

Dijarrea

Rimettar

Uġiġh, ħmura, nefha u griehi f'ħalqek

Dardir

Nuqqas ta' aptit

Gheja (hedla)

Raxx fil-ġilda

Twaqqiġh ta' xagħar

Stitikezza

Telf ta' sensazzjoni

Kliwi: testijiet tad-demmm anormali

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Reazzjoni allergika: raxx tal-ġilda/ sensazzjoni ta' tingiż jew hruq

Infezzjoni li tinkludi s-sepsis

Deni

Deidrazzjoni

Insuffiċjenza tal-kliwi

Irritazzjoni tal-ġilda u ħakk

Uġiġh fis-sider

Dgħjufija fil-muskoli

Konguntivite (għajn infjammata)

Taqlib fl-istonku

Uġiġh fl-addome

Tibdil fit-togħma

Fwied: testijiet tad-demmm anormali

Għajnejn idemmgħu

Żieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

Insuffiċjenza tal-kliewi akuta

Thabbit tal-qalb b'rata mgħaġġla

B'CIAMBRA / terapija ta' radjazzjoni kien hemm ukoll infjammazzjoni tar-rita tal-esofagu (passaġġ tal-ikel)

Kolite (infjammazzjoni tar-rita tal-musrana l-kbira u li fl-istess hin jista' jkun hemm ukoll fsada intestinali jew rettali)

Pulmonite interstizjali (il-boroż tal-arja ġewwa 'l pulmun irabbu qoxra)

Edima (fluwidu żejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefħa)

Xi pazjenti kellhom attakk tal-qalb, attakk ta' puplesija jew "attakk żgħir ta' puplesija" waqt li kienu qed jirċievu rCIAMBRA, hafna drabi meta dan haduh flimkien ma' terapija oħra kontra l-kanċer.

Panċitopenja-ghadd baxx ġenerali taċ-ċelluli bojod, taċ-ċelluli ħomor u tal-plejtlits

Dawk il-pazjenti li huma wkoll ikkurati permezz tar-radjazzjoni kemm qabel, kif ukoll waqt jew wara l-kura tagħhom b'CIAMBRA, jista' jkollhom pulmonite kawża ta' radjazzjoni (il-boroż tal-arja ġewwa 'l pulmun irabbu qoxra minħabba t-terapija bir-radjazzjoni)

Ġew irrapportati, uġiġh fl-estrematijiet, temperatura baxxa u tibdil fil-kulur.

Tagħqid tad-demem fis-sistema vaskulari tal-pulmun (emboliżmu pulmonarju)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

Jerga' jidher l-effett tar-radjazzjoni (raxx tal-ġilda bħal meta tinħaraq b'mod sever bix-xemx), li jista' jseħh fuq ġilda li tkun ġiet esposta qabel għar-radjuterapija, minn granet sa snin wara li tkun saret ir-radjazzjoni.

Kundizzjonijiet bullużi (mard tal-ġilda b'hafna nfafet)- li jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Nekrozi epidermali tossika

Anemija emolitika medjata mis-sistema immuni (qerda ta' ċelluli ħomor tad-demem medjata minn antikorpi)

Epatite (infjammazzjoni tal-fwied)

Xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa)

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

Nefħa fir-riglejn b'uġiġh u ħmura

Żieda fl-ammont ta' produzzjoni ta' awrina

Għatx u żieda fil-konsum tal-ilma

Ipernatremija - żieda fl-ammont ta' sodju fid-demem

Infjammazzjoni tal-ġilda, l-aktar tar-riglejn, b'nefħa, uġiġh u ħmura

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

Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi effetti sekondarju qiegħed jinkwetak.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla 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 CIAMBRA

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartunau t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

L-istabbilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu tas-soluzzjoni tal-infuzjoni ta' pemetrexed għet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C jew 15-25°C. Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tintuża immedjatament biex tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infuzjoni. Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-hażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u m'għandhomx ikunu iktar minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C jew 15°C sa 25°C.

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih CIAMBRA

- Is-sustanza attiva hi pemetrexed.

CIAMBRA 100 mg: Kull kunjett fih 100 milligrams ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

CIAMBRA 500 mg: Kull kunjett fih 500 milligrams ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

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 (E421), hydrochloric acid (pH adjustment) u sodium hydroxide (għal-aġġustament tal-pH) (ara sezzjoni 2, "Ciambra fih sodium").

What CIAMBRA looks like and contents of the pack

CIAMBRA huwa trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni go kunjett. Huwa trab lajofilizzat abjad sa kwaazi abjad.

Kull pakkett ta'CIAMBRA fih kunjett wiehed tal-ħgieg b'tapp tal-lastku l u sigill tal-aluminju b'għatu li jittajjar malajr u huwa miksi bi tgeżwira tal-plastik li tehel miegħu. Il-kunjett fih 100 mg jew 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Kull pakkett fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Il-Lussemburgu

Manifattur:

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Roßlau

Il-Ġermanja

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

AT A. Menarini Pharma GmbH. Tel: +43 1 879 95 85-0

BE Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

BG Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД +359 2 454 0950

CY MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

CZ Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333

DE Berlin-Chemie AG Tel: +49 (0) 30 67070

DK Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS Tlf: +4548 217 110

EE OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti Tel: +372 667 5001

ES Laboratorios Menarini S.A. Tel: +34-93 462 88 00

FI Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY Puh/Tel: +358 403 000 760

FR MENARINI France Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

GR MENARINI HELLAS AE Τηλ: +30 210 8316111-13

HR Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 4821 361

HU Berlin-Chemie/A. Menarini Kft. Tel.: +36 23501301

IE A. Menarini Pharmaceuticals Ltd Tel: +353 1 284 6744

IS Menarini International Operations Luxembourg S.A. Sími: +352 264976

IT A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Tel: +39-055 56801

LT SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic Tel: +371 67103210

LU Menarini Benelux NV/SA Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

LV UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC” Tel: +370 52 691 947

MT Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976

NO Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tlf: +352 264976

NL Menarini Benelux NV/SA Tel: +32 (0)2 721 4545

PL Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 566 21 00

PT A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Tel: +351 210 935 500

RO Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L. Tel: +40 21 232 34 32

SE Menarini International Operations Luxembourg S.A. Tel: +352 264976

SK Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 544 30 730

SI Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o.

UK A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L. Tel: +44 (0)1628 856400

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll *links* għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

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

Instructions for use, handling and disposal.

1. Uża teknika asettika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ghoti ta' l-infużjoni fil-vini.

2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' CIAMBRA li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ghoti tal-ammont miktub fuq it-tikketta.

3. CIAMBRA 100 mg:

Irrikostitwixxi kull kunjett 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

CIAMBRA 500 mg:

Irrikostitwixxi kull kunjett 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 100 ml 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. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalcju, 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 fkuntatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mal-membrani mukużi, laħlah sew bl-ilma. Pemetrexed mhuwiex visikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-estraważjoni ta' pemetrexed. Gew 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 mhumiex visikanti.

Anness IV

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet)
għat-tqeghid fis-suq**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

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

Waqt evalwazzjoni perijodika regulatorja dwar l-użu ta' pemetrexed, ġew deskritti numru ta' kazijiet ta' disturbi ta' pigmentazzjoni rrapportati b'frekwenza komuni. Tagħrif mill-prodott mediċinali oriġinali identifika 141 każ ta' disturbi ta' pigmentazzjoni bħal iperpigmentazzjoni (n=48) u disturbi ta' pigmentazzjoni NEC (n=80) li jikkorrispondu l-aktar għal pigmentazzjoni li tkun aktarx sewda jew li tkun qed tizdied, f'numru ta' kazijiet ġie deskritt ukoll tnaqqis fil-pigmentazzjoni meta titwaqqaf ilmedicina u zieda fil-pigmentazzjoni meta din terġa' tinghata. Dan huwa sostnut ukoll b'tagħrif minn studju kliniku. B'hekk jirriżulta li hemm evidenza suffiċjenti li tissuggerixxi relazzjoni kawżali bejn lużu ta' pemetrexed u l-iperpigmentazzjoni. Għal din ir-raġuni sezzjoni 4.8 tal-SmPC qed jiġi aġġornat, flimkein mat-tibdil neċessarju fil-Fuljett ta' Tagħrif.

Numru ta' kazijiet li jiddeskrivu ċellulite, psewdoċellulite, dermatite u dermo-ipodermatite ġew irrapportati b'frekwenza mhux magħrufa. Minn tagħrif mill-prodott oriġinali ġew identifikati 91 każ ta' ċellulite, 42 ta' dermatite, 13-il każ ta' dermo-ipodermatite u 3 każi ta' psewdoċellulite. B'hekk jirriżulta li hemm evidenza suffiċjenti li tissuggerixxi relazzjoni kawżali bejn l-użu ta' pemetrexed u disturbi infettivi u mhux infettivi tad-dermis, l-ipodermis u/jew tat-tessut ta' taħt il-ġilda inkluż dermoipodermatite batterjali akuta, ċellulite, psewdoċellulite u dermatite. Għal din ir-raġuni sezzjoni 4.8 tal-SmPC qed jiġi aġġornat, flimkein mat-tibdil neċessarju fil-Fuljett ta' Tagħrif.

Is-CHMP jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal pemetrexed is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ilbenefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom pemetrexed mhuwiex mibdul sugġett għallbidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

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