

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

Kunnett wiehed ta' trab 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.

Požoloġija

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 kortikosteroidj il-ġurnata ta' qabel, dakinhar, u l-għada tal-għoti ta' pemetrexed. Il-kortikosteroidj 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 jieħdu b'mod orali folic acid jew xi prodott multivitaminiku li jkun fih folic acid (minn 350 sa 1,000 mikrogramma) kuljum. Għandhom jieħdu mill-inqas hames doži ta' folic acid matul is-sebat ijiem qabel tingħatalhom l-ewwel doża ta' pemetrexed, u dan is-suppliment għandhom jibqgħu jieħdu matul il-kors kollu ta' terapija u għal 21 ġurnata wara li jieħdu l-aħħar doża ta' pemetrexed. Il-pazjenti għandhom jirċievu wkoll injezzjoni intramuskolari ta' vitamina B₁₂ (1,000 mikrogramma) matul il-ġimgħa ta' qabel ma jieħdu l-ewwel doża ta' pemetrexed u mbagħad darba kull tliet ċikli. L-injezzjonijiet sussegwenti ta' vitamina B₁₂ jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

Monitoraġġ

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz tal-għadd shiħ taċ-ċelluli tad-dem, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC - *white cell count*) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-għoti ta' kull kimoterapija għandhom jingħabru t-testijiet kimiċi tad-dem biex tkun evalwata l-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied. Qabel ma jibda kull ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti jeħtieġ ikollhom dan li ġej: l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *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. AP, AST u ALT ≤ 5 darbiet il-limitu massimu tan-normal hu aċċettabbli jekk il-fwied ikun sit ta' tumur.

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustamenti tad-doża fil-bidu ta' ċiklu sussegwenti għandhom ikunu bbażati fuq l-għadd ematoloġiku l-iktar baxx jew fuq l-ogħla 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 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 jiżviluppaw tossicitajiet li mhumiex ematoloġiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossicità), CIAMBRA m'għandux jingħata 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.

Popolazzjoni Speċjali

Anzjani

Fi studji kliniċi, ma kienx hemm indikazzjoni li pazjenti ta' 65 sena jew aktar għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Mhux meħtieġ li titnaqqas id-doża ħlief 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 ħlief dawk rakkomandati għall-pazjenti kollha. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' pemetrexed f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 45 ml/min; għalhekk l-użu ta' pemetrexed 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

CIAMBRA qiegħed biex jintuża minn ġol-vini. CIAMBRA għandu jingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti.

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

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).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pemetrexed jista' jissopprimi l-funzjoni tal-mudullun kif manifestat min-newtropsenja, mit-tromboċitopenja u mill-anemija (jew panċitopenja) (ara sezzjoni 4.8). Il-majelosoppressjoni normalment hija it-tossicità li tillimita d-doża. Waqt it-terapija, l-pazjenti għandhom ikunu monitorati għall-majelosoppressjoni u pemetrexed m'għandux jingħata lill-pazjenti qabel l-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'newtropenja 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 ħadux kortikosteroidi qabel ma bdiet il-kura. Dexamethasone (jew l-ekwivalenti) mogħti qabel il-kura jista' jnaqqas l-inciċenza u l-gravità ta' reazzjonijiet fil-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

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

Pazjenti b'insuffiċjenza renali minn ħafifa għal moderata (tneħħija ta' kreatinina bejn 45 u 79 ml/min) għandhom jevitaw li jieħdu mediċini antiinfjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs) bħal ibuprofen, u acetylsalicylic acid (> 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 ħafifa għal moderata li jkunu eliġibbli biex jieħdu t-terapija b'pemetrexed għandhom jieqfu jieħdu NSAIDs b'half-life ta' eliminazzjoni twila għal mill-inqas 5 ijiem qabel, dakinhar, u sa mill-inqas jumejn wara l-ġħoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

Kienet rappurtati avvenimenti renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntuzat flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn sehew dawn il-każijiet, ħafna 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. Ħafna 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-koncentrazzjonijiet 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 minħabba 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 jingħataw vaċċini ħajjin attenwati fl-istess żmien (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Hu rakkomandat li rġiel li huma maturi sesswalment m'għandhomx jippruvaw għat-tfal waqt il-kura u sa 6 xhur wara. Huma rakkomandati miżuri ta' kontraċezzjoni jew l-astinenza. Minħabba 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 deħru l-effetti tar-radjazzjoni f' pazjenti li kienu rċevew ir-radjuterapija ġimgħat jew snin qabel.

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

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 prodotti mediċinali nefrotossici (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-prodotti mediċinali 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' NSAIDs (bħal ibuprofen > 1600 mg/kuljum) kif ukoll doża għolja ta' acetylsalicylic acid (≥ 1.3 g kuljum) jistgħu jnaqqsu l-eliminazzjoni ta' pemetrexed u, b'hekk, tiżdied l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' pemetrexed. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta jingħataw dozi għolja ta' NSAIDs jew ta' acetylsalicylic acid, flimkien ma' pemetrexed lil pazjenti b' funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min).

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

Fin-nuqqas ta' tagħrif dwar l-interazzjoni potenzjali ma' NSAIDs li jkollhom half-life itwal bħal piroxicam jew rofecoxib, l-għoti ta' pemetrexed fl-istess żmien f' pazjenti b' insuffiċjenza renali minn hafifa għal moderata għandu jitwaqqaf mill-anqas minn 5 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-ċitotossici 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 hemmżonn ta' monitoragg tal-Proporzjon Internazzjonali Normalizzat (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 ħajjin attenwati (ħlief 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 minħabba l-marda li jkollhom. Uża vaċċin inattivati jekk ikun jeżisti (poljomijelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/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-ħtiġijiet tal-omm u r-riskju għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

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

Fertilità

Minħabba li l-kura b' pemetrexed tista' tikkawża infertilità irriversibbli, l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jibdedu jieħdu l-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pemetrexed jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Tista' sseħħ għejja wara għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.8).

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, għejja, 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 miġbura f' tabella

It-tabella 4 telenka l-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament jekk il-kawża tagħhom kienu pemetrexed użat jew bħala trattament ta' monoterapija jew inkella f'kombinazzjoni ma' cisplatin mill-istudji prinċipali ta' registrazzjoni (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN u PARAMOUNT) u mill-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

L-ADRs huma elenkati permezz tal-klassi tas-sistemi tal-ġisem u tal-organi ta' MedDRA. Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza:

komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli).

Tabella 4. Frekwenzi ta' avvenimenti avversi tal-medicina ta' kull grad irrispettivament mill-kawża tagħhom mill-istudji prinċipali ta' registrazzjoni: JMEI (Pemetrexed vs Docetaxel), JMDB (Pemetrexed u Cisplatin versus GEMZAR u Cisplatin, JMCH (Pemetrexed flimkien ma' Cisplatin versus Cisplatin), JMEN u PARAMOUNT (Pemetrexed flimkien mal-Ahjar Kura ta' Sostenn versus Plaċebo flimkien mal-Ahjar Kura ta' Sostenn) u mill-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija Lewkopenija Tnaqqis fl-emoglobina	Newtrogenija bid-deni Tnaqqis fl- għadd tal- plejtlits	Panċitopenija	Anemija emolitika awtoimmuni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-togħma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Inċident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emorragija intrakranjali			
Disturbi fl-ġhajnejn		Konguntivite Ġhajnejn xotti Żieda fit-tixrid tad-dmugħ Keratokonguntivite sicca				

		Edima fil-kappell tal-ghajn Mard fis-superfiċje tal-ghajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Aritmija	Angina Infart mijokardijaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikulari			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Emboliżmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoressija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugigh addominali	Emorraġija rettali Emorraġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esofjazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazzjoni Ħakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulluża Epidermoliżi bulluża akkwizita Edima eritematuża ^f Pseudoċell	

					ulite Dermatite Ekzema Prurigo	
Disturbi fil- kliewi u fis- sistema urinarja	Tnaqqis fit- tnehhija tal- kreatinina Żieda fil- kreatinina fid- demme ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir- rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenik a Nekrozi tubulari renali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijie t ta' mnejn jingħata	Għeja	Deni Ugigh Edima Ugigh fis-sider Infjammazzjon i tal-mukuża				
Investigazzjon ijiet		Żieda fil- gamma- glutamyltransf eraze				
Korriment, avvelenament u komplikazzjon ijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minhabba radjazzjoni Pulmonite minhabba radjazzjoni	Fenomenu fejn reġġhu dehru l-effetti tar- radjazzjoni f' pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

^a bi jew mingħajr newtrogenija

^b f' xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremitàjiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi ta' doża eċċessiva li ġew irrapportati jinkludu: newtrogenija, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polinewropatija tas-sensaazzjoni, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppressjoni tal-mudullun tal-għadam kif jixhdu n-newtrogenija, t-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk jista' jkun hemm, infezzjoni kemm bid-deni jew mingħajr deni, dijarrea, u/jew mukożite. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taħt osservazzjoni u jittieħdilhom 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/ folinic 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' iżjed minn obbjettiv wiehed li taħdem billi tfixkel 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' iżjed minn obbjettiv wiehed billi jinibbixxi thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), u glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), li huma enzimi dipendenti fuq il-folat u huma kruċjali għall-bijosintesi *de novo* tan-nukleotidi thymidine u purine. Pemetrexed jittiehed ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-żewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jeħel 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-koncentrazzjoni u sseħh f' ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f' tessuti normali. Ġewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom *half-life* intracellulari itwal li jwassal biex l-azzjoni tas-sustanza attiva 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-analiżi primarja ta' dan l-istudju saret fuq il-popolazzjoni kollha ta' pazjenti li b' mod arbitrarju intgħażlu għal fergħa ta' kura fejn ingħata l-prodott mediċinali (mgħażula 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 taħt studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-riżultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taħt:

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

Parametru ta' effikaċja	Pazjenti magħżula 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, 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 qtugħ 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 minħabba 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 mediċina 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'ħafna 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 tiġi kkurata (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-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 mingħajr 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'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku (Stadju IIIb jew IV) u li qatt ma ħadu ebda kimoterapija, wera li pemetrexed flimkien ma' cisplatin (popolazzjoni 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-analiżi tal-effikaċja primarja kienet ibbażata fuq il-popolazzjoni ITT. Ġew evalwati wkoll l-analiżi ta' sensitività ta' endpoints ta' effikaċja primarja fil-popolazzjoni Kwalifikata bi Protokoll (PQ - *Protocol Qualified*). L-analiżi tal-effikaċja fil-popolazzjoni PQ huma konsistenti mal-analiżi fil-popolazzjoni ITT u jikkonfermaw li AC m'humix inferjuri għal GC.

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *Progression free survival*) u r-rata ta' rispons totali kienu simili fiż-żewġ ferġhat 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 sħarriġ indipendenti (400/1725 pazjent ġew magħżula b' mod arbitrarju għall-istħarriġ).

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

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.

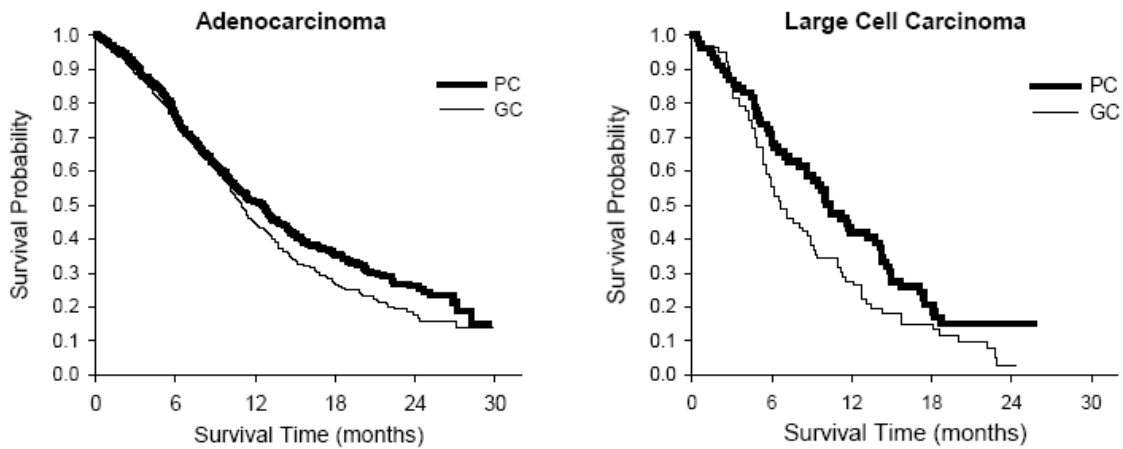
Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi ITT	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI)		Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur-p ta' superjorità		
	Pemetrexed + cisplatin	Gemcitabine + cisplatin				
Popolazzjoni ITT (N = 1725)	10.3 (9.8 – 11.2)	N=862	10.3 (9.6 – 10.9)	N=863	0.94 ^a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

Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza; ITT = intenzjoni li 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-sottogruppi ta' istologija.

Pazjenti kkurati b'pemetrexed u cisplatin kellhom b'zonn 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' plejlits (1.8% kontra 4.5%, $p = 0.002$). Il-pazjenti kellhom b'zonn 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' hadid (4.3% kontra 7.0%, $p = 0.021$).

NSCLC, kura ta' manteniment:

JMEN

Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-plaċebo, double-blind, magħmul f'hafna 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'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 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' plaċebo ($n = 581$, 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-radjoġrafiji 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-plaċebo, proporzjon ta' riskju = 0.79 (95 % CI = 0.65 - 0.95; $p = 0.01192$).

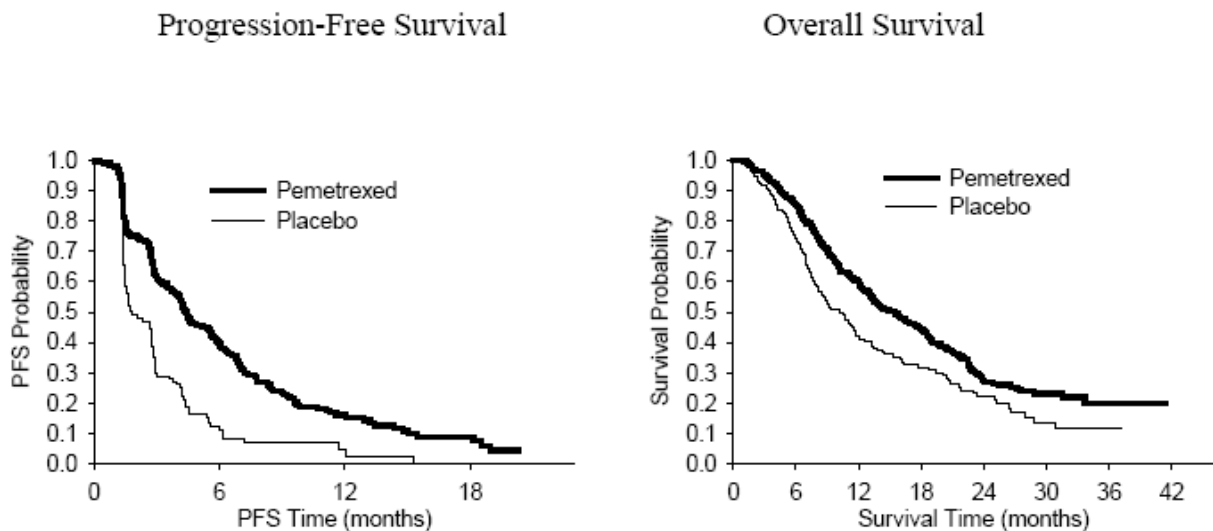
Konsistenti ma' studji oħra ta' pemetrexed, f'JMEN giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istologija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous ($n = 430$, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien ta' 4.4 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 1.8 xhur għall-fergħa tal-plaċebo, 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-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-plaċebo (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-plaċebo (proporzjon ta' riskju =0.71, 95% CI = 0.56-0.88, p = 0.002).

Ir-rizultati tal-PFS u l-OS f'pazjenti b'istologija ta' squamous cell ma jindikaw ebda vantaġġ ta' pemetrexed fuq plaċebo.

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 plaċebo f'pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous:



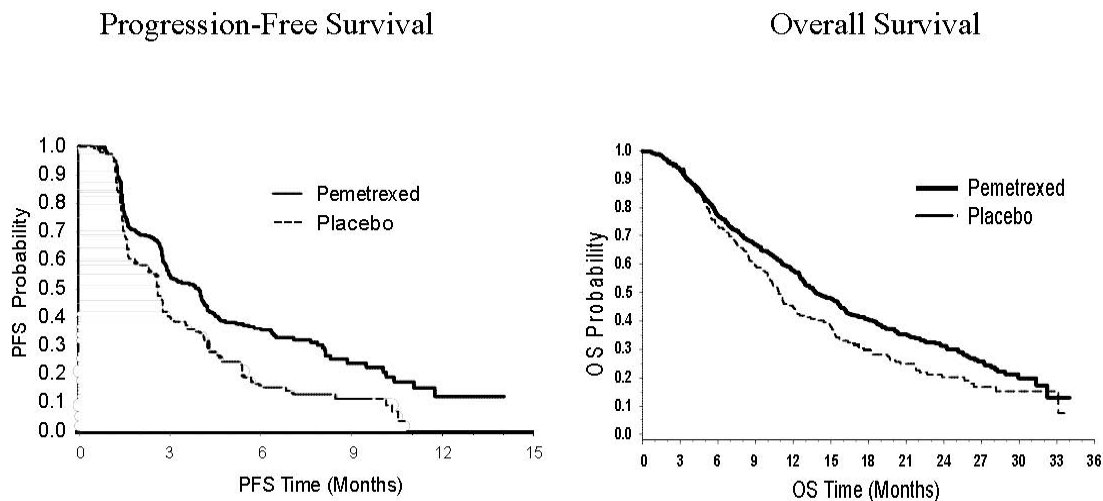
PARAMOUNT

Studju ta' Fażi 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), hliet meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous u li ma wrew ebda progress wara 4 ċikli ta' 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 rċewew 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 rċewew 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.

L-istudju laħaq 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 mkejje 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-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu hajjin jew ma baqgħux jigu 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-analiżi 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-tkomplija 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-profil 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-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjonijiet mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

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/m^2 . 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-oġġla 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-għoti 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-għoti ta' pemetrexed lill-ġrieden tqal irriżulta fi tnaqqis fil-vijabilità tal-fetu, tnaqqis fil-piż tal-fetu, f'xi strutturi skeletalni ma kinitx kompluta l-ossifikazzjoni u *cleft palate*.

L-għoti ta' pemetrexed lill-ġrieden maskili rriżulta f'tossicità fis-sistema riproduttiva, kkaratterizzata b'rati mnaqqsa ta' fertilità u atrofiċi testikulari. Fi studju magħmul f'kelb tar-razza beagle, fejn għet mogħtija injezzjoni bolus minn ġol-vini għal 9 xhur, għet osservat tibdil fit-testikoli (deġenerazzjoni/nekrozi tal-epitelju seminiferu). Dan jissuġġerixxi li pemetrexed jista' jdgħajjef il-fertilità maskili. Il-fertilità femminili ma għetx 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 fiżikament 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 daww imsemmija f'sezzjoni 6.6

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 sena

Kunnett mhux miftuħ

sentejn

Soluzzjonijiet rikostitwiti u tal-infuzjoni

L-istabbilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu tas-soluzzjoni tal-infużjoni ta' pemetrexed giet 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-infużjoni. Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni 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

Din il-medicina m'għandhiex 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-ħġieġ 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' 10 ml fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate). Pakkett b'kunjett wieħed.

Pakkett b'kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

1. Uża teknika asettika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-għoti tal-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-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 rrikostitwita hi bejn 6.6 u 7.8. **Ikun meħtieġ iżjed dilwizzjoni.**
4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rrikostitwita 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-għoti u boroż tal-infużjoni 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 jew telf ta' kulur.
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 fkuntatt mal- ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mal-membrani

mukuži, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhuwiex visikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-estraważjoni ta' pemetrexed. Ġew irrapporati xi każijiet ta' estravażjoni ta' pemetrexed, li ma ġewx meqjusa bhala 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/1/15/1055/001

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

Kunjett wiehed ta' trab 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-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip *squamous* (ara sezzjoni 5.1).

Ħlief meta l-istologija 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-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip *squamous* (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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 jieħdu 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-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 doži ta' folic acid matul is-sebat ijiem qabel tingħatalhom l-ewwel doża ta' pemetrexed, u dan is-suppliment għandhom jibqgħu jieħdu matul il-kors kollu ta' terapija u għal 21 ġurnata wara li jieħdu l-aħħar doża ta' pemetrexed. Il-pazjenti għandhom jirċievu wkoll injezzjoni intramuskolari ta' vitamina B₁₂ (1,000 mikrogramma) matul il-ġimgħa ta' qabel ma jieħdu l-ewwel doża ta' pemetrexed u mbagħad darba kull tliet ċikli. L-injezzjonijiet sussegwenti ta' vitamina B₁₂ jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

Monitoraġġ

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz tal-għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demmm, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC - *white cell count*) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ghoti ta' kull kimoterapija għandhom jingħabru t-testijiet kimiċi tad-demmm biex tkun evalwata l-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied. Qabel ma jibda kull ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti jeħtieġ ikollhom dan li ġej: l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *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. AP, AST u ALT ≤ 5 darbiet il-limitu massimu tan-normal hu aċċettabbli jekk il-fwied ikun sit ta' tumur.

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustamenti tad-doża fil-bidu ta' ċiklu sussegwenti għandhom ikunu bbażati fuq l-għadd ematoloġiku l-iktar baxx jew fuq l-oghla tossiċità 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'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- 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 teħtieġ 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'għandhomx 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.

Popolazzjoni Speċjali

Anzjani

Fi studji kliniċi, ma kienx hemm indikazzjoni li pazjenti ta' 65 sena jew aktar għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Mhux meħtieġ li titnaqqas id-doża ħlief 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'celluli 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 ħlief dawk rakkomandati għall-pazjenti kollha. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' pemetrexed f' pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 45 ml/min; għalhekk l-użu ta' pemetrexed 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

CIAMBRA qiegħed biex jintuża minn ġol-vini. CIAMBRA għandu jingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ciklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti.

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

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).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pemetrexed jista' jissopprimi l-funzjoni tal-mudullun kif manifestat min-newtropsenja, mit-tromboċitopenja u mill-anemija (jew panċitopenja) (ara sezzjoni 4.8). Il-majelosoppressjoni normalment hija it-tossicità li tillimita d-doża. Waqt it-terapija, l-pazjenti għandhom ikunu monitorati għall-majelosoppressjoni u pemetrexed m'għandux jingħata lill-pazjenti qabel l-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 ġiet 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 jingħatawllhom 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 acetylsalicylic acid (> 1.3 g kuljum) minn jumejn qabel, dakinhar, u sa jumejn wara l-għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

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

Kienet rappurtata avvenimenti renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntuzja flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn seħew dawn il-każijiet, 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-koncentrazzjonijiet 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 jingħataw vaċċini hajjin 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-radjuterapija 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 prodotti mediċinali nefrotossici (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 neċessarji, 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-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' pemetrexed. Jekk ikunu neċessarji, 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' NSAIDs (bħal ibuprofen > 1600 mg/kuljum) kif ukoll doża għolja ta' acetylsalicylic acid (≥ 1.3 g kuljum) jistgħu jnaqqsu l-eliminazzjoni ta' pemetrexed u, b'hekk, tiżdied l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' pemetrexed. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta jingħataw dozi għolja ta' NSAIDs jew ta' acetylsalicylic acid, flimkien ma' pemetrexed lil pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min).

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

Fin-nuqqas ta' tagħrif dwar l-interazzjoni potenzjali ma' NSAIDs li jkollhom half-life itwal bħal piroxicam jew rofecoxib, l-għoti ta' pemetrexed fl-istess żmien f'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn hafifa għal moderata għandu jitwaqqaf mill-anqas minn 5 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' prodotti mediċinali li jkunu metabolizzati b'CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, u CYP1A2.

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossici 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 hemmbżonn ta' monitoragg tal-Proporzjon Internazzjonali Normalizzat (INR, *International Normalised Ratio*) aktar spiss, jekk ikun deciz 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 (poljomijelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/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 taġġir 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-annimali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Pemetrexed m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm mhux verament neċessarju, wara kunsiderazzjoni xierqa tal-ħtiġijiet tal-omm u r-riskju għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk pemetrexed jgħaddix fil-ħalib uman u wieħed ma jistax jeskludi li jkun hemm xi reazzjonijiet avversi fit-tarbija li titredda'. It-treddigh għandu jjieqaf 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 jaħżnu l-isperma qabel jibdeu jieħdu l-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pemetrexed jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Tista' sseħh għejja wara għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.8).

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-naqqis 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, għejja, diżidratazzjoni, 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 4 telenka l-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament jekk il-kawża tagħhom kienu pemtrexed użat jew bħala trattament ta' monoterapija jew inkella f'kombinazzjoni ma' cisplatin mill-istudji prinċipali ta' registrazzjoni (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN u PARAMOUNT) u mill-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

L-ADRs huma elenkati permezz tal-klassi tas-sistemi tal-ġisem u tal-organi MedDRA. Il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza:

komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli).

Tabella 4. Frekwenzi ta' avvenimenti avversi tal-medicina ta' kull grad irrispettivament mill-kawża tagħhom mill-istudji prinċipali ta' registrazzjoni: JMEI (Pemetrexed vs Docetaxel), JMDB (Pemetrexed u Cisplatin versus GEMZAR u Cisplatin, JMCH (Pemetrexed flimkien ma' Cisplatin versus Cisplatin), JMEN u PARAMOUNT (Pemetrexed flimkien mal-Ahjar Kura ta' Sostenn versus Plaċebo flimkien mal-Ahjar Kura ta' Sostenn) u mill-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija Lewkopenija Tnaqqis fl-emoglobina	Newtrogenija bid-deni Tnaqqis fl- għadd tal- plejtlits	Pancitopenija	Anemija emolitika awtoimmuni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-togħma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Incident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emorragija intrakranjali			
Disturbi fl-ġhajnejn		Konguntivite Ġhajnejn xotti Żieda fit-tixrid tad-dmugħ Keratokonguntivite sicca				

		Edima fil-kappell tal-ghajn Mard fis-superfiċje tal-ghajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Aritmija	Angina Infart mijokardijaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikulari			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Emboliżmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoressija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugħigh addominali	Emorraġija rettali Emorraġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esofjazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazzjoni Ħakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulluża Epidermoliżi bulluża akkwizita Edima eritematuża ^f Pseudoċell	

					ulite Dermatite Ekzema Prurigo	
Disturbi fil- kliewi u fis- sistema urinarja	Tnaqqis fit- tnehhija tal- kreatinina Żieda fil- kreatinina fid- demme ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir- rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenik a Nekrozi tubulari renali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijie t ta' mnejn jingħata	Għeja	Deni Ugħigh Edima Ugħigh fis-sider Infjammazzjon i tal-mukuża				
Investigazzjon ijiet		Żieda fil- gamma- glutamyltransf eraze				
Korriment, avveniment u komplikazzjon ijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minhabba radjazzjoni Pulmonite minhabba radjazzjoni	Fenomenu fejn reġġhu deheru l-effetti tar- radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

^a bi jew mingħajr newtrogenija

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremitàjiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti 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: newtrogenija, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polineuropatija tas-sensaazzjoni, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppressjoni tal-mudullun tal-għadam kif jixhdu n-newtrogenija, t-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk jista' jkun hemm, infezzjoni kemm bid-deni jew mingħajr deni, dijarrea, u/jew mukożite. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taħt osservazzjoni u jittieħdilhom 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

Pha

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

CIAMBRA (pemetrexed) hija sustanza antifolatika, antikanċerogenika b' iżjed minn obbjettiv wiehed li taħdem billi tfixkel 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' iżjed minn obbjettiv wiehed billi jinibbixxi thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), u glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), li huma enzimi dipendenti fuq il-folat u huma kruċjali għall-bijosintesi *de novo* tan-nukleotidi thymidine u purine. Pemetrexed jittiehed ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-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-koncentrazzjoni u ssehh f' ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f' tessuti normali. Ġewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom *half-life* intracellulari itwal li jwassal biex l-azzjoni tas-sustanza attiva 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 rċevew cisplatin waħdu.

Matul l-istudju, sabiex titnaqqas it-tossicità, ġew introdotti mat-terapija tal-pazjenti, folic acid f' doża baxxa u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni. L-analiżi primarja ta' dan l-istudju saret fuq il-popolazzjoni kollha ta' pazjenti li b' mod arbitrarju intgħażlu għal fergħa ta' kura fejn ingħataw il-prodotti mediċinali (mgħażula b' mod arbitrarju u kkurati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċevew folic acid u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taħt studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-riżultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taħt:

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

Parametru ta' effikaċja	Pazjenti magħżula 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, 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 qtugħ 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 ħadu 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'ħafna 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 tiġi kkurata (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-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 mingħajr 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'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku (Stadju IIIb jew IV) u li qatt ma ħadu ebda kimoterapja, wera li pemetrexed flimkien ma' cisplatin (popolazzjoni 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'humex inferjuri għal GC.

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *Progression free survival*) u r-rata ta' rispons totali kienu simili fiż-żewġ ferġhat 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 sħarriġ indipendenti (400/1725 pazjent ġew magħzula b' mod arbitrarju għall-istħarriġ).

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

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.

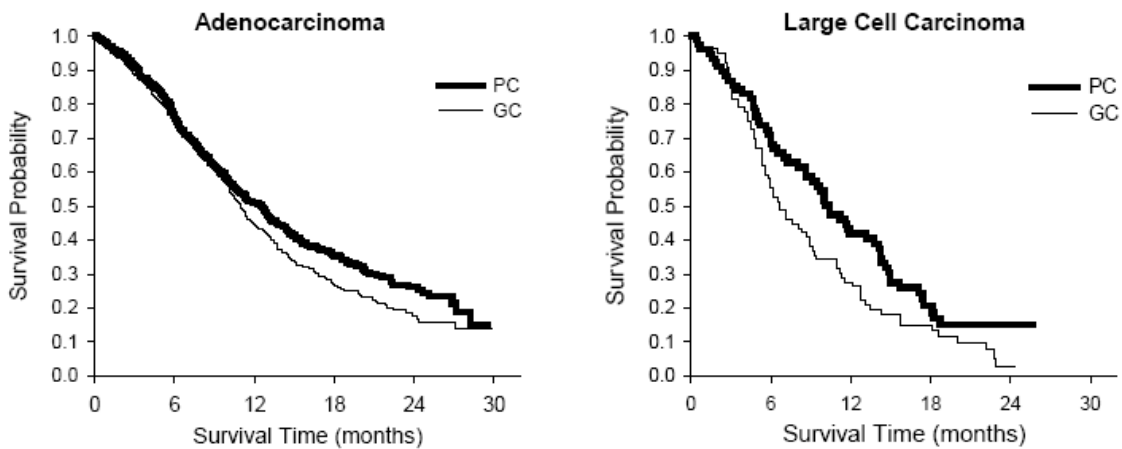
Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi ITT	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI)				Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur-p ta' superjorità
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabine + cisplatin			
Popolazzjoni ITT (N = 1725)	10.3 (9.8 – 11.2)	N=862	10.3 (9.6 – 10.9)	N=863	0.94 ^a (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
Ohrajn (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 ħafna taħt 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' istoloġija.

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' plejlits (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'NSCLC lokalment avanzat (Stadju IIB) 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 ċikli u total ta' 103 pazjenti (23.4 %) li temmew ≥ 10 ċikli ta' kura b'pemetrexed.

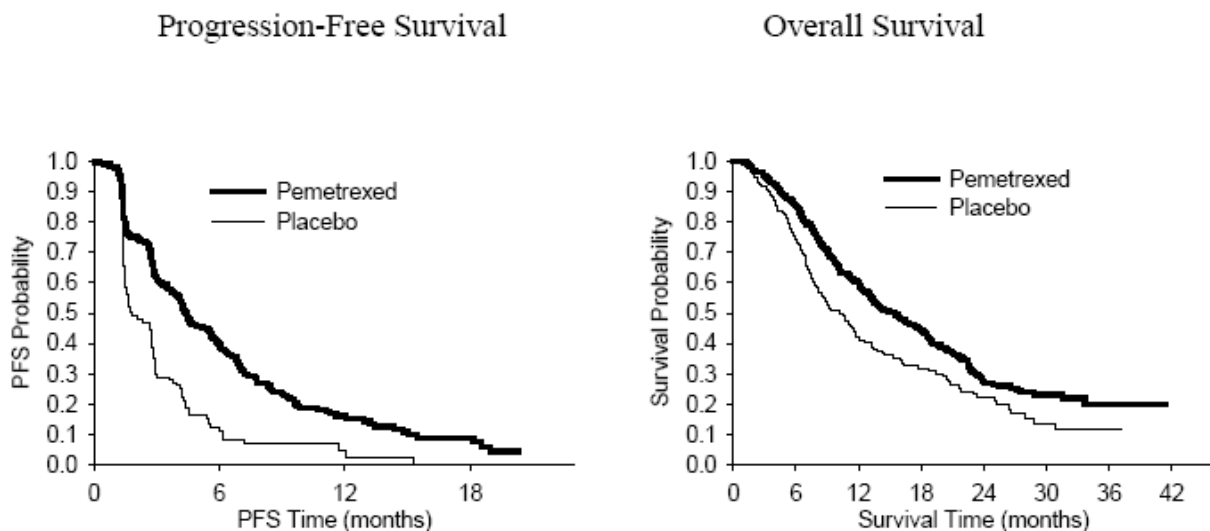
L-istudju laħaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed fuq il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (proporzjon ta' riskju= 0.60, 95% CI = 0.49-0.73, p < 0.00001). L-analiżi indipendenti tar-radjografiji tal-pazjenti kkonfermat ir-riżultati tal-evalwazzjoni tal-investigatur dwar il-PFS. Il-medjan tal-OS tal-popolazzjoni iġġenerali (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-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= 00001. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (n= 481) kien ta' 15.5 xhur għall-fergħa ta' 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-faži tal-induzzjoni l-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous kien ta' 18.6 xhur għall-fergħa ta' 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-sottogruppi 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-iżjed tat-tip squamous:



PARAMOUNT

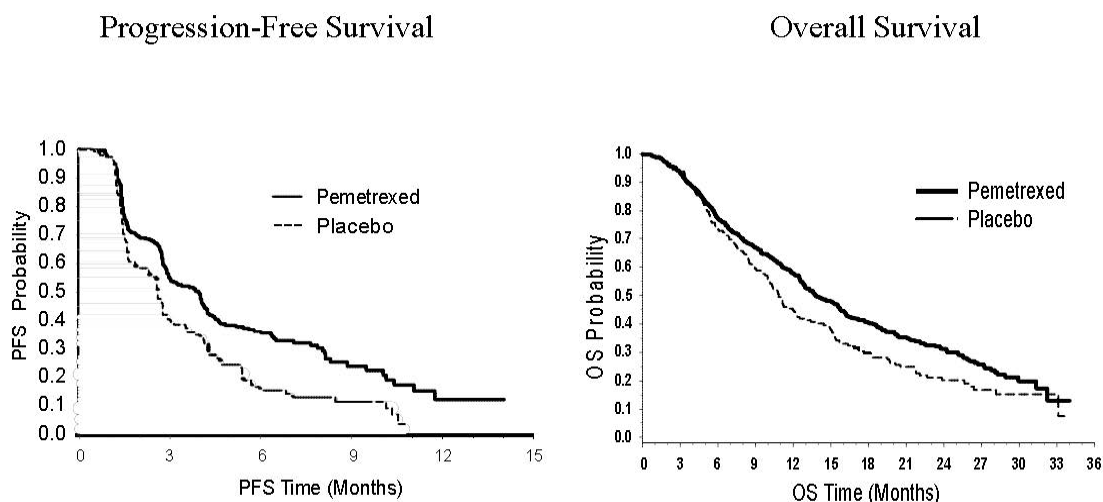
Studju ta' Fazi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'hafna centri u b'mod arbitrarju (PARAMOUNT), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' tkomplija ta' manteniment b'pemetrexed flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom NSCLC li jkun 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 jiehdu 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 jirrapprezentaw 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-radjoġrafiji 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-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu hajjin jew ma baqghux 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-analiżi 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-komplija 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-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjonijiet mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhoti ta' pemetrexed bħala mediċina wehidha, il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed ġew evalwati f'dożi 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-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' pemetrexed jiżdedu proporzjonament mad-doża. Il-farmakokinetika ta' pemetrexed hija konsistenti fuq hafna ċikli ta' kura.

Il-proprietajiet 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 skeletalni ma kinitx kompluta l-ossifikazzjoni u *cleft palate*.

L-ġhoti ta' pemetrexed lill-ġrieden maskili rriżulta f'tossicità fis-sistema riproduttiva, kkaratterizzata b'rati mnaqqsa ta' fertilità u 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 mutageniku kemm fit-test *in vitro* ta' aberrazzjoni kromosomali li sar fuq iċ-ċelluli ovarji tal-ħamster Ċiniż kif ukoll fit-test Ames. Fit-test mikronukleju *in vivo* li sar fil-ġurdien, deher li pemetrexed huwa klastogeniku.

Ma sarux studji biex jitkejjel il-potenzjal karċinogeniku 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

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 rrikostitwita 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-ħinijiet 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

Din il-medicina m'għandhiex 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

Kunjett tal-ħgieg 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 (bhala 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 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 bhala 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 jew telf ta' kulur.
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 fkuntatt mal- ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mal-membrani mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhumiex 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 (PSURs)

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tal-PSURs 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)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid 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 minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba 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)

Kunnett wiehed fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Wara r-rikostituzzjoni, kull kunnett 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.
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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)

Kunnett wiehed fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Wara r-rikostituzzjoni, kull kunnett 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.
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma 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-mediċina 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 mediċina li tintuża fil-kura tal-kanċer.

CIAMBRA jingħata flimkien ma' cisplatin, mediċina 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 qiegħda tredda'; trid twaqqaf it-treddiġh waqt il-kura b'CIAMBRA.
- jekk ħadt 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 għandek jew fil-passat kellek xi problemi fil-kliewi, kellem lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar fl-isptar għaliex jista' jkun li ma tkunx tista' tiegħu CIAMBRA.

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

CIAMBRA m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti minħabba li ma sarux studji f'dawn il-gruppi.

Mediċini oħra u CIAMBRA

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

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

Tqala

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

Treddiġh

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek. It-treddiġh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'CIAMBRA.

Fertilità

L-irġiel għandhom jingħataw 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 ħadt 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 fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

CIAMBRA 500 mg 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 mg għal kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Jitkejjelek it-tul u jittehidlek il-piż biex tinħadem l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek juża din l-erja tas-superfiċje tal-ġisem biex jaħdimlek id-doża korretta. Din id-doża tista' tiġi aġġustata, jew 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 spicċat l-infużjoni ta' CIAMBRA. L-infużjoni ta' cisplatin tieħu madwar sagħtejn.

Ġeneralment l-infużjoni għandha tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra:

Kortikosteroidi: it-tabib tiegħek jordnalek pilloli tal-isteroidi (ekwivalenti għal 4 mg ta' dexamethasone darbtejn kuljum) li jkollok bżonn tieħu l-ġurnata ta' qabel, dakinhar u l-ġurnata ta' wara l-kura b'CIAMBRA. Din il-mediċina 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 doži 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-mediċina, 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 tgħid 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 griġhi f'ħalqek.
- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda / sensazzjoni ta' hruq jew tingiz, 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-immieher jew mill-ħalq jew telf ta' demm li ma jistax jieqaf, awrina li għandha kulur ħamrani jew jagħti fir-roża, ikollok tbengil 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 sogħla b'katarru li jkun fih id-demmm (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekondarji b'CIAMBRA jistgħu jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 minn kull 10)

Infezzjoni

Faringite (griżmejn juġġu)

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

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm

Livell baxx ta' emoglobina

Uġiġh, ħmura, nefha jew selhiet f'ħalqek

Telf ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Ġilda li twaqqaq' l-qxur

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

Għeja

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Infezzjoni fid-demmm

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

Għadd baxx ta' plejtlits

Reazzjoni allergika

Telf ta' fluwidi mill-ġisem

Bidla fit-togħma

Ħsara fin-nervituri motorji li tista' tikkawza dgħufija tal-muskoli u atrofiya (diżintegrazzjoni) l-aktar fid-dirġajn u fir-riglejn

Ħsara fin-nervituri sensorji li tista' tikkawza telf ta' sensazzjoni, uġiġh bil-hruq u mixja mhux soda Sturdament

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

Għajn xotta

Għajnejn idemmgħu

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

Nefha tal-kpiepel tal-ghajnejn
Disturbi fl-ghajn b'xuttaġni, dmugh, irritazzjoni u/jew uġiġh
Insuffiċjenza kardijaka (Kondizzjoni li taffettwa kemm jifilhu jippompjaw il-muskoli tal-qalb)
Ritmu mhux regolari tal-qalb
Indiġestjoni
Stitikezza
Uġiġh addominali
Fwied: žieda fil-kimika fid-demmm magħmula mill-fwied
Žieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda
Ħakk fil-ġilda
Raxx mal-ġisem fejn kull marka tidher bħal centru imdawwar b'ċirku
Twaqqiġh ta' xagħar
Horriqija
Kliewi jieqfu jahdmu
Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
Deni
Uġiġh
Fluwidu žejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefha
Uġiġh fis-sider
Infjammazzjoni u ulċerazzjoni tal-membrana mukuża li tiksi l-passaġġ diġestiv

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor, bojod tad-demmm u tal-plejtlits
Puplesija
Tip ta' puplesija fejn tinstadd arterja li tgħaddi għall-moħħ
Ħruġ ta' demmm ġewwa l-kranju
Anġina (Uġiġh fis-sider ikkawżat minn tnaqqis fil-fluss tad-demmm lill-qalb)
Attakk tal-qalb
Djuq jew sadda tal-arterji koronarji
Ritmu mhux normali tal-qalb
Tnaqqis fid-distribuzzjoni tad-demmm fid-dirġhajj u fir-riglejn
Sadd ta' waħda mill-arterji pulmonarji fil-pulmuni tiegħek
Infjammazzjoni u formazzjoni ta' qoxra fil-membrana li tiksi l-pulmuni bi problemi biex tieħu n-nifs
Ħruġ ta' demmm aħmar jgħajjat mill-anus
Ħruġ ta' demmm fil-passaġġ gastrointestinali
Tiċrit tal-musrana
Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-esofagu
Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-musrana l-kbira, fejn jista' jkun hemm ukoll ħruġ ta' demmm mill-imsaren jew mir-rektum (dehret biss flimkien ma' cisplatin)
Infjammazzjoni, nefha, ħmura u ulċerazzjoni tas-superfiċje tal-mukuża tal-esofagu kkawżati minn terapija ta' radjazzjoni
Infjammazzjoni tal-pulmun ikkawżata minn terapija ta' radjazzjoni

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Il-qerda taċ-ċelluli homor tad-demmm
Xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa)
Kondizzjoni infjammatorja tal-fwied
Ħmura fil-ġilda
Raxx fil-ġilda li jiżviluppa fil-parti tal-ġilda li fuqha tkun inġhatat ir-radjazzjoni qabel

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)

Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti r-rotob
Sindromu ta' Stevens-Johnson (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda u fil-membrani mukuži li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)
Nekroliži epidermali tossika (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)
Disturb awtoimmuni li jirriżulta f'raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riglejn, id-dirġhajj u l-addome

Infjammazzjoni tal-ġilda kkaratterizzata mill-presenza ta' nfafet mimlijin bil-fluwidu
Fragilità tal-ġilda, nfafet u ulċeri u jibqa' marki wara l-fejqan fil-ġilda
Ħmura, uġiġħ u nefħa l-aktar tar-riglejn
Infjammazzjoni tal-ġilda u tax-xaħam ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)
Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)
Il-ġilda tinfjamma, ikun hemm il-ħakk, tiħmar, tinqasam u tihrax
Tikek li jikluk b' mod intensiv

Mhux magħrufa: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli

Tip ta' dijabete fejn il-kawża prinċipali tkun patoloġija tal-kliwi
Disturb tal-kliwi li jinvolti l-mewt taċ-ċelluli epiteljali tat-tubuli li jiffurmaw it-tubuli renali

Inti jista' jkollok minn dawn is-sintomi u/ jew kundizzjonijiet. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibli malli tibda thoss xi wiehed 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 mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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-kartuna u l-kunnett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

L-istabbilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu tas-soluzzjoni tal-infużjoni ta' pemetrexed ġiet 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-infużjoni. Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament il-ħinijiet 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.

Din il-medicina għandha tintuża darba biss: kull fdal ta' soluzzjoni li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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: Kunjett wiehed ta' trab fih 100 mg ta' pemetrexed (bhala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

CIAMBRA 500 mg: Kunjett wiehed ta' trab fih 500 mg ta' pemetrexed (bhala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

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

- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), hydrochloric acid (għal agġustament tal-pH) u sodium hydroxide (għal agġustament tal-pH) (ara sezzjoni 2, "Ciambra fih sodium").

What CIAMBRA looks like and contents of the pack

CIAMBRA huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni ġo kunjett. Huwa trab lajofilizzat abjad sa kwaazi abjad.

Kull pakkett ta' CIAMBRA fih kunjett wiehed tal-ħġieġ 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 (bhala 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 Тел.: +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-ahhar f.

Sorsi ohra 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 ohra 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 jinghata 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-ġhoti ta' l-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 jiffacilita l-ġhoti 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 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 jinghata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.

5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhux kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalcju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.

6. Qabel ma jinghataw, prodotti medicinali mġhotija permezz ta' injezzjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.

7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni: L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed għandhom isiru b'attenzjoni kif isir b'sustanzi oħra kontra l-kanċer u potenzjalment tossiċi. Hu rrakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi fkuntatt mal- ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mal-membrani mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhuwiex visikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-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.