

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Armisarte 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 25 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kull kunjett ta' 4 ml konċentrat fih 100 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kull kunjett ta' 20 ml konċentrat fih 500 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kull kunjett ta' 34 ml konċentrat fih 850 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kull kunjett ta' 40 ml konċentrat fih 1000 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Il-konċentrat huwa ċar, is-soluzzjoni bejn trasparenti għal tgħati kemmxejn fl-isfar jew isfar ħadrani.

Il-pH huwa bejn 7.0 għal 8.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

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

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

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

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

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

Pożoloġija

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

Pemetrexed flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' pemetrexed hi ta' 500 mg/m² ta' l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) mogħtija bħala infużjoni minn ġol-vina fuq perijodu ta' 10 minuti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Id-doża rakkomandata ta' cisplatin hi ta' 75 mg/m² BSA infuża fuq perijodu ta' sagħtejn madwar 30 minuta wara li tkun saret l-infużjoni ta' pemetrexed fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Il-pazjenti għandhom jirċievu trattament anti-emetiku adegwat u idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jieħdu cisplatin (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża).

Pemetrexed mogħti waħdu

F'pazjenti ttrattati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' pemetrexed hi ta' 500 mg/m² BSA mogħtija b'infużjoni minn ġol-vina fuq perijodu ta' 10 minuti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata.

Proceduri ta' qabel il-medikazzjoni

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

Biex tonqos it-tossiċità, il-pazjenti ttrattati b'pemetrexed għandu jingħatawllhom ukoll supplimenti ta' vitamini (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jieħdu b'mod orali folic acid jew xi prodott multivitaminiku li jkun fih folic acid (minn 350 sa 1,000 mikrogramma) kuljum. Għandhom jieħdu mill-inqas hames doži ta' folic acid matul is-sebat ijiem qabel tingħatalhom l-ewwel doża ta' pemetrexed, u dan is-suppliment għandhom jibqgħu jieħdu matul il-kors kollu ta' terapija u għal 21 ġurnata wara li jieħdu l-aħħar doża ta' pemetrexed. Il-pazjenti għandhom jirċievu wkoll injezzjoni intramuskolari ta' vitamina B₁₂ (1,000 mikrogramma) matul il-ġimgħa ta' qabel ma jieħdu l-ewwel doża ta' pemetrexed u mbagħad darba kull tliet ċikli. L-injezzjonijiet sussegwenti ta' vitamina B₁₂ jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

Il-Monitoraġġ

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz ta' l-għadd shiħ taċ-ċelluli tad-dem, inkluz l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ġħoti ta' kull kimoterapija għandhom jingħabru t-testijiet kimiċi tad-dem biex tkun evalwata l-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied. Qabel ma jibda kull ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti jeħtieġ ikollhom dan li ġej: l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) għandu jkun ta' ≥ 1500 celluli/mm³ u l-plejtlits għandhom ikunu $\geq 100,000$ ċelluli/mm³.

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

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

Aġġustamenti tad-doża

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

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

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

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossiċità), pemetrexed m’għandux jinghata sakemm il-valur jerga jkun inqas jew ugwali għal dak li l-pazjent kellu qabel ma bdiet it-terapija. It-trattament għandu jitkompla skont il-linji gwida f’Tabella 2.

TABELLA 2 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta’ pemetrexed (bħala sustanza wahdenija jew f’terapija kombinata) u cisplatin– Tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi^{a,b}		
	Doża ta’ pemetrexed (mg/m²)	Doża ta’ cisplatin (mg/m²)
Kull tossiċità ta’ Grad 3 jew 4 minbarra mukożite	75 % tad-doża ta’ qabel	75 % tad-doża ta’ qabel
Kull dijarrea li teħtieġ trattament fi sptar (irrispettivament mill-grad) jew dijarrea ta’ Grad 3 jew 4	75 % tad-doża ta’ qabel	75 % tad-doża ta’ qabel
Mukożite ta’ Grad 3 jew 4	50 % tad-doża ta’ qabel	100 % tad-doża ta’ qabel

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

^b Minbarra n-newrotossiċità

Fil-każ ta’ newrotossiċità, l-aġġustament tad-doża rakkomandat għal pemetrexed 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’ pemetrexed (bħala sustanza wahdenija jew f’terapija kombinata) u cisplatin - Newrotossiċità		
Grad CTC^a	Doża ta’ pemetrexed (mg/m²)	Doża ta’ cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100 % tad-doża ta’ qabel	100 % tad-doża ta’ qabel
2	100 % tad-doża ta’ qabel	50 % tad-doża ta’ qabel

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

It-trattament bi pemetrexed għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent ikollu xi tossiċità ematoloġika jew tossiċità li mhijiex ematoloġika ta’ Grad 3 jew 4 wara li d-doża tkun tnaqqset darbtejn jew minnufih jekk tkun osservata newrotossiċità ta’ Grad 3 jew 4.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Armisarte hija għal użu għal ġol-vina. Għandha tingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti.

Għal prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tamministra pemetrexed, u għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni ta' pemetrexed qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pemetrexed jista' jissopprimi l-funzjoni tal-mudullun kif manifestat min-newtropsenja, mit-tromboċitopenja u mill-anemija (jew panċitopenja) (ara sezzjoni 4.8). Il-majelosoppressjoni normalment hija it-tossiċità li tillimita d-doża. Waqt it-terapija, l-pazjenti għandhom ikunu monitorati għall-majelosoppressjoni u pemetrexed m'għandux jingħata lill-pazjenti qabel l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) ma jerga' jkun ≥ 1500 ċellula/mm³ u l-għadd ta' plejtlits ma jerga' jkun $\geq 100,000$ ċellula/mm³. It-tnaqqis tad-doża għaċ-ċikli sussegwenti huwa bbażat fuq l-għadd l-iktar baxx ta' ANC, fuq l-għadd tal-plejtlits u l-ogħla toossiċità li mhijiex ematoloġika li tkun ġiet osservata fiċ-ċiklu ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

Ġie rrapportat li t-tossiċità kienet inqas u kien hemm tnaqqis fit-tossiċitajiet kemm ematoloġiċi ta' grad 3/4 kif ukoll f'daww mhux ematoloġiċi bħan-newtropsenja, newtropsenja bid-deni, u infezzjoni b'newtropsenja ta' Grad 3/4, f'pazjenti li ngħataw folic acid u vitamina B₁₂ qabel ma nbeda t-trattament. Għalhekk, il-pazjenti kollha ttrattati b'pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jiehdu folic acid u vitamina B₁₂ bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossiċità relatata mat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrappurtati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara t-trattament b'pemetrexed. Attenzjoni partikulari għandha tingħata lil dawn il-

pazjenti u għandha tintuża l-kawtela meta jingħataw sustanzi oħra li jżidu s-sensittività għar-radjazzjoni.

Ġew irrapportati każijiet fejn reġġu deħru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija gimgħat jew snin qabel.

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 sustanzi attivi nefrotossiċi (eż. aminoglikosidi, dijuretiċi li jaħdmu fuq il-liwja tubulari, komposti tal-platinu, cyclosporin) fl-istess żmien, dawn jistgħu jwasslu għal dewmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. L-użu ta' dawn il-mediċini flimkien ma' pemetrexed għandha ssir b'kawtela. Jekk ikunu neċċessarji, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

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

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

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

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

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

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

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

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

Użu fl-istess żmien mhux rakkomandat: vaċċini hajjin attenwati (hlief għal dak tal-yellow fever, fejn l-użu fl-istess żmien huwa kontra-indikat): riskju ta' mard sistemiku, li jista' jwassal għall-mewt. Ir-

riskju jikber f'persuni li jkunu diġà immunosoppressi minhabba l-marda li jkollhom. Uża vaċċin inattivat jekk ikun jeżisti (poljomajelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pemetrexed m'għandu l-ebda effett jew f'tit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, kien irrappurtat li pemetrexed jista' jikkawża l-għeja. Għalhekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex fil-każ li jiġri dan, ma jsuqux jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

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

L-ADRs huma mnizzla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. Bħala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna: $\geq 1/10$; komuni: $\geq 1/100$ sa $< 1/10$; mhux komuni: $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$; rari: $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$; rari hafna: $< 1/10,000$ u mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

Tabella 4. Il-frekwenzi tal-grad i kollha tal-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawsalita' mill-istudji principali ta' registrazzjoni: JMEI (pemetrexed versus docetaxel), JMDB (pemetrexed u cisplatin versus gemcitabine u cisplatin, JMCH (pemetrexed flimkien ma' cisplatin versus cisplatin), JMEN u PARAMOUNT (pemetrexed flimkien mal-ahjar trattament ta' support versus placebo flimkien mal-ahjar trattament ta' support) u mill-perjodu wara li tqiegħed fis-suq.

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja Lewkopenija Tnaqqis fl-emoglobina	Newtropsenja bid-deni Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits	Pancitopenija	Anemija emolitika awtoimmuni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittivita' ecessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuza		Tibdil fit-togħma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Incident cerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoragġija intrakranjali			
Distrubi fl-ghajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Zieda fit-tixrid tad-dmugh Keratokonguntivite sicca Edima fil-kappell tal-ghajn Mard fis-superficje tal-ghajn				
Disturbi fil-qalb		Insufficjenza kardijaka Arittmija	Angina Infart mijokardijaku			

			Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikular i			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali			Emboliżmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoreksija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Uġiġħ addominali	Emoragġija rettali Emoragġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil- fwied u fil- marrara		Żieda fl-alanine aminotransfera se Żieda fl- aspartate aminotransfera se		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esofjazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazz joni Hakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens- Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolit e bulloża akkwiżita Edima eritematoża ^f Pseudocellu lite Dermatite Ekzema Prurigo	
Disturbi fil- kliewi u fis- sistema urinarka	Tnaqqis fit- tneħħija tal- kreatinina Żieda fil- kreatinina fid-demmi ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika Nekrozi tubular renali

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

^a bi jew mingħajr newtropenija

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremajiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Pemetrexed hija sustanza antifolatika, antikanċerogenika u għandu iżjed minn obbjeġtiv wieħed. Taħdem billi tfixxkel proċessi metabolici kruċjali li jiddipendu mill-folat u li huma essenzjali għar-replikazzjoni taċ-ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'izjed minn objettiv wiehed billi jinibbixxi thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), u glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), li huma enzimi dipendenti fuq il-folat u huma kruċjali għall-bijosintesi *de novo* tan-nukleotidi thymidine u purine. Pemetrexed jittiehed ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-zewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jeħel magħha l-folat. La darba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz ta' l-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u fil-fatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-koncentrazzjoni u sseħħ f'ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f'tessuti normali. Ġewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom *half-life* itwal li jwassal biex l-azzjoni tas-sustanza attiva fiċ-ċelluli malinni ddum aktar.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni mogħtija (ara sezzjoni 4.2)

Effikaċja klinika

Mesoteljoma

EMPHACIS, studju ta' fażi 3, single-blind, magħmul f'ħafna ċentri, randomised, bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra cisplatin, f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu ħadu ebda kimoterapija oħra, wera li pazjenti ttrattati bi 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 ntgħażlu bl-addoċċ għal fergħa ta' trattament fejn ingħata l-prodott mediċinali taht studju (mgħażula bl-addoċċ u ttrattati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċevew folic acid u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taht studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-riżultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taht:

Tabella 5. Effikaċja ta' pemetrexed ma' cisplatin vs. cisplatin f' mesotelioma plewrali malinna

	Pazjenti magħżula b' mod arbitrarju u ttrattati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
Parametru ta' effikaċja	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Sopravivenza globali medjana (xhur) (95 % CI)	12.1 (10.0 – 14.4)	9.3 (7.8 – 10.7)	13.3 (11.4 – 14.9)	10.0 (8.4 – 11.9)
Log Rank p-value*	0.020		0.051	
Żmien medjan fil-progress tat-tumur (xhur) (95 % CI)	5.7 (4.9 – 6.5)	3.9 (2.8 – 4.4)	6.1 (5.3 – 7.0)	3.9 (2.8 – 4.5)
Log Rank p-value*	0.001		0.008	
Żmien sal-falliment fit-trattament (xhur) (95 % CI)	4.5 (3.9 – 4.9)	2.7 (2.1 – 2.9)	4.7 (4.3 – 5.6)	2.7 (2.2 – 3.1)
Log Rank p-value*	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 bl-addoċċ u ttrattati (N = 225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N = 167)

Titjib statistikament sinifikanti fis-sintomi klinikament rilevanti (uġiġħ u qtugħ ta' nifs) assoċjati ma' mesotelioma 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' trattament 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' mesotelioma plewrali malinna ttrattati bi pemetrexed waħdu. Bħala medicina wehida pemetrexed kienet studjata, f'64 pazjent b' mesotelioma plewrali malinna u li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, f' doża ta' 500mg/m². Il-rata ta' respons globali kienet ta' 14.1%.

NSCLC, it-tieni linja ta' trattament

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

Informazzjoni klinika limitata, minn studju separat, kkontrollat u, randomised ta' Fażi 3, tissuggerixxi li l-informazzjoni dwar l-effikaċja (sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni) għal pemetrexed huma simili bejn il-pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel b' docetaxel (n=41) u pazjenti li ma rċevewx trattament b' docetaxel qabel (n=540).

Tabella 6. Effikaċja ta' pemetrexed vs docetaxel f'NSCLC - popolazzjoni ITT

	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	(.82 - 1.20)	
▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri	.226	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (.82 – 1.16)	
Żmien sal-falliment tat-trattament (TTTF – xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (.71 - .997)	
Respons (n: eligibbli għar-respons)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Persentaġġ ta' respons (%) (95 % CI)	9.1 (5.9 - 13.2)	8.8 (5.7 - 12.8)
▪ marda stabbli(%)	45.8	46.4

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

NSCLC, l-ewwel linja ta' trattament

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

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

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u r-rata ta' rispons totali kienu simili fiż-żewġ ferġat ta' trattament: Il-medjan ta' PFS kien ta' 4.8 xhur għal 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 ta' l-impatt ta' l-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet differenzi statistikament sinifikanti fis-sopravivenza skont il-ferġha ta' trattament, ara t-tabella hawn taht.

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

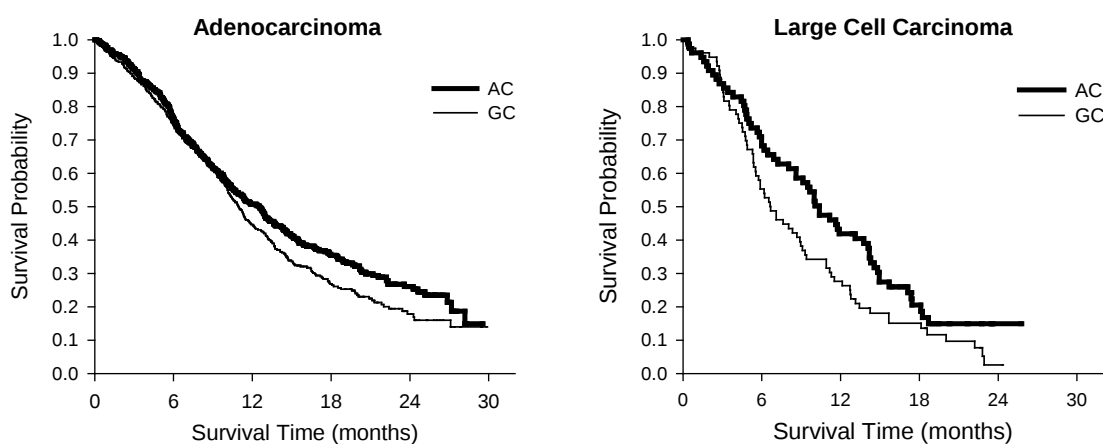
Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI)		Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur-p ta' superjorit à
	Pemetrexed + cisplatin	Gemcitabine + cisplatin		

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 tittratta; N = daqs tal-popolazzjoni kollha

^a Statistikament sinifikanti biex ma tkunx inferjuri, bl-intervall ta' kunfidenza għal HR kollu kemm hu ħafna taħt il-marġni ta' 1.17645 li turi li m'hemmx inferjorità ($p < .001$).

Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istoloġija



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

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

NSCLC, trattament ta' manteniment

JMEN

Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, open-label, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' manteniment bi pemetrexed flimkien mal-aħjar trattament ta' sosteniment (AKS) ($n = 441$) ma' dik ta' placebo flimkien ma' AKS ($n = 222$) f'pazjenti b'Kancer tal-Pulmun Mhux b'Ċelluli Żgħar (NSCLC) lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV) u li magħmlux progress wara 4 ċikli ta' trattament doppju (doublet) tal-ewwel linja li kien fiha Cisplatin jew Carboplatin flimkien ma' Gemcitabine, Paclitaxel jew Docetaxel. Trattament doppju tal-ewwel linja li kien fih Pemetrexed ma kienx inkluzi. Il-pazjenti kollha inkluzi f'dan l-istudju kellhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċewew trattament ta' manteniment sakemm ma kienx hemm progress fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà bdew jiġu kkalkulati minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li ntemmet l-ewwel linja (l-induzzjoni) ta' trattament. Il-pazjenti rċewew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament ta' manteniment bi pemetrexed u 3.5 ċikli ta'

placebo. Kien hemm total ta' 213-il pazjent (48.3 %) li temmew ≥ 6 ċikli u total ta' 103 pazjenti (23.4 %) li temmew ≥ 10 ċikli ta' trattament bi pemetrexed.

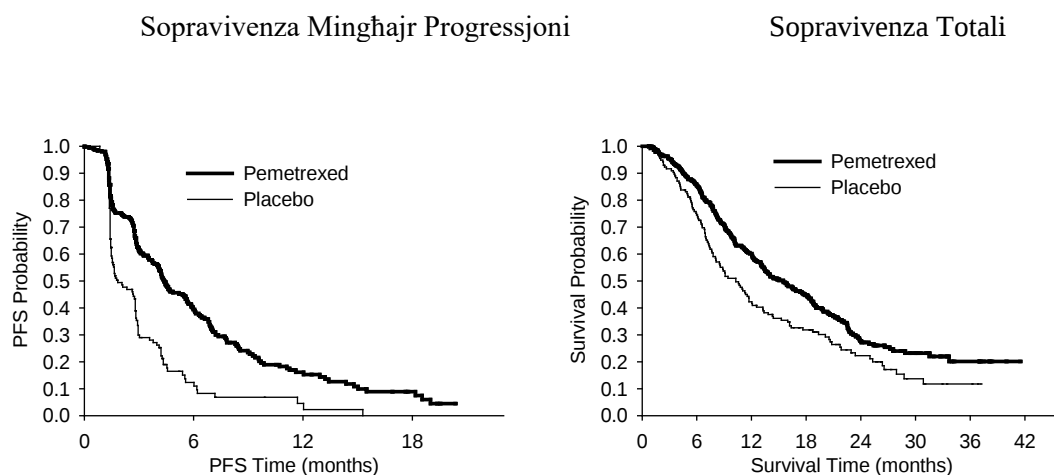
L-istudju lahaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' Pemetrexed fuq dik il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (hazard ratio = 0.60, 95%CI = 0.49-0.73, $p < 0.00001$).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

Konsistenti ma' studji oħra ta' 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, hazard ratio = 0.47, 95 % CI = 0.37-0.60, $p = 0.0001$. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (n= 481) kien ta' 15.5 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 10.3 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.70, 95% CI = 0.56-0.88, $p = 0.002$). Meta tinkludi l-fażi tal-induzzjoni l-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous kien ta' 18.6 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 13.6 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.71, 95% CI = 0.56-0.88, $p = 0.002$).

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

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

JMEN: Dijagrammi 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' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkompliġa ta' manteniment bi pemetrexed flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), ħlief meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous u li ma wrew ebda progress wara 4 ċikli ta' trattament primarju doppju ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-

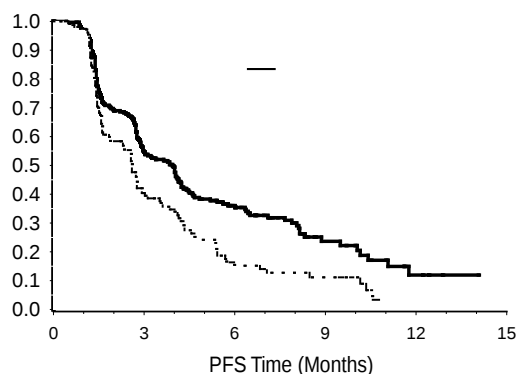
939 pazjent li bdew it-trattament bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jiehdu trattament ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għat-trattament inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula biex jirċievu t-trattament ta' manteniment irid ikollhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Iż-żmien medjan mill-bidu tat-trattament inizjali bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin sal-bidu tat-trattament ta' manteniment kien ta' 2.96 ta' xahar kemm fil-fergħa ta' pemetrexed u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju rċewew it-trattament ta' manteniment sakemm kien hemm avanz fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li t-trattament primarju (inizjali) kien komplut. Pazjenti rċewew medjan ta' 4 ċikli ta' trattament ta' manteniment bi pemetrexed u 4 ċikli ta' placebo. Total ta' 169 pazjent (47.1 %) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' trattament ta' manteniment bi pemetrexed, li jirrappreżentaw għallinqas 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' 3.9 ta' xahar u 2.6 ta' xahar rispettivament) (hazard ratio = 0.64, 95% CI = 0.51-0.81, $p = 0.0002$). L-istudju indipendenti tar-radjografiji tal-pazjenti kkonferma s-sejbiet tal-investigatur dwar l-evalwazzjoni tal-PFS. Għal dawk il-pazjenti magħżula b'mod arbitrarju, kif mkejje mill-bidu tat-trattament primarju 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 ta' xahar għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.59 95% CI = 0.47-0.74).

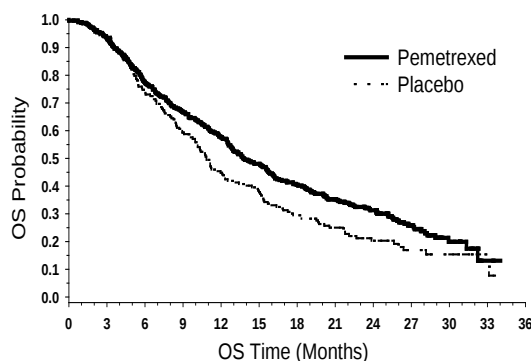
Wara li nbda t-trattament bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), it-trattament bi pemetrexed kien statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95%CI=0.64-0.96, $p=0.0195$). Fil-hin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu ħajjin jew ma baqgħux jiġu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett fit-trattament bi pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inkluzi 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 tat-trattament primarju inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, l-OS medjan tal-pazjenti kien ta' 16.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 14.0 xhur għall-fergħa ta' placebo (hazard ratio= 0.78, 95% CI= 0.64-0.96). Il-persentaġġ ta' pazjenti li rċewew trattament wara l-istudju kien ta' 64.3% għal pemetrexed u 71.7% għal placebo.

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

Sopravivenza Minghajr Progressjoni



Sopravivenza Totali



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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-għoti ta' pemetrexed b'hala medicina wehida, il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed ġew evalwati f' dożi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m² infużi fuq perijodu ta' għaxar minuti f' 426 pazjent bil-kanċer li kellhom diversi tumuri solidi. Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fiss ta' 9 l/m². Studji *in vitro* jindikaw li madwar 81% ta' pemetrexed jintrabat mal-proteini tal-plażma. Ir-rabta ma kinitx influwenzata b'mod partikolari minn gradi differenti ta' indeboliment tal-kliwi. Pemetrexed jiġi metabolizzat b'mod limitat fil-fwied. Pemetrexed jiġi primarjament eliminat fl-awrina, b' 70% sa 90% tad-doża mgħotija rkuprata mingħajr ebda modifikazzjoni fl-awrina fl-ewwel 24 siegħa minn meta tkun ngħatat id-doża. Studji *in vitro* juru li b'mod attiv OAT3 (organic anion transporter) inixxi lil pemetrexed. It-tnehhija sistemika totali ta' Pemetrexed hija ta' 91.8 ml/min u l-half-life ta' l-eliminazzjoni mill-plażma hija ta' 3.5 sigħat f' pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (tnehhija tal-kreatinina ta' 90 ml/min). Il-varjabilità fit-tnehhija bejn il-pazjenti hija moderata f' percentwali ta' 19.3%. L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' Pemetrexed jiżdiedu proporzjonalment mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f' diversi ċikli ta' trattament.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed mhumiex influwenzati bl-għoti fl-istess ħin 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 skeletali 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 atrofija testikulari. Fi studju magħmul f'kelb tar-razza beagle, fejn għet mogħtija injezzjoni bolus minn ġol-vini għal 9 xhur, ġie osservat tibdil fit-testikoli (deġenerazzjoni/nekrozi ta' l-epitelju seminiferu). Dan jissuggerixxi li pemetrexed jista' jdgħajjef il-fertilità maskili. Il-fertilità femminili ma għetx investigata.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trometamol (għal aġġustament tal- pH)
Citric acid
Methionine
Ilma ta' l-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibbiltajiet

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

Armisarte fih trometamol bħala sustanza mhux attiva . Trometamol huwa inkompattibbli ma' cisplatin u jirriżulta fid-degradazzjoni ta' cisplatin.

Linji ġol-vina għandhom jitlaħalhu wara l-ġhoti ta' Armisarte

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

18-il xahar

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li l-kunjett jinfetħ għall-ewwel darba

Kunjett ta' 4 ml (100 mg/4 ml)

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu għet murija għal 7 ijiem f'temperatura ta' 2 °C-8 °C.

Kunjetti ta' 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) u 40 ml (1000 mg/40 ml)

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu għet murija għal 14-il jum f'temperatura ta' 2 °C-8 °C.

It-tapp tal-lastku ta' kunjett jista' jittaqqab u l-kontenut jitneħħa għal massimu ta' darbtejn.

Soluzzjonijiet dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu tas-soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' pemetrexed għet murija f'5% glucose u 0.9% sodium chloride għal 24 siegħa f'temperatura ta' l-ambjent u 7 ijiem ġurnata f'temperatura ta' frigġ.

Minħabba l-fatt mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-risponsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' 2 °C-8 °C, sakemm il-metodu ta' kif infetħ/id-dilwizzjoni ma jkun saru f'ambjent aseptiku, kontrollat u validat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott għandu jiġi trasportat u maħżun fil-frigġ (2 °C-8 °C).

Dan il-prodott m'għandux jiġi ffriżat.

Żomm il kunjett fil-kartuna sabiex tipproteġih mif-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett tal-ħġieġ mhux ikkukurit (tip I) b'tapp għas-serum tal-lasktu (bromobutyl) ta' Tip I u kappa tal-aluminium b'diska tal-polypropylene. Il-kunjetti jistgħu ikunu jew le mlibbsa b'għant protettiv.

Qisien tal-Pakkett

1 x 4 ml kunjett (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml kunjett (500 mg/20 ml)

1 x 34 ml kunjett (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml kunjett (1000 mg/40 ml)

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

1. Uża teknika aseptika matul d-dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ghoti ta' l-infuzjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Armisarte li hemm bżonn.
3. Armisarte għandu jiġi dilwit biss ma' soluzzjoni ta' 5% ta' glucose jew soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride, mingħajr preservattivi. Il-volum xieraq ta' konċentrat ta' pemetrexed għandu jiġi dilwit għal 100ml b' soluzzjoni ta' 5% glucose jew soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride u amministrata bħala infużjoni fuq 10 minuti.
4. Is-soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ghoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin.
5. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mogħtija permezz ta' injezzjoni jridu jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
6. It-tapp tal-lastku ta' kunjett jista' jittaqqab u l-kontenut jitneħħa għal massimu ta' darbtejn. Kull fadal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża li jkun fadal fil-kunjett, li jkun qabeż iż-żmien kemm idum tajjeb għall-użu, jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

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

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun1
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/15/1063/001
EU/1/15/1063/002
EU/1/15/1063/003
EU/1/15/1063/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Jannar 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

PLIVA CROATIA Ltd.
10000 Zagreb
Prilaz baruna Filipovića 25
Il-Kroazja

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italja

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumanija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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 biex jiġu ppreżentati 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 kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Mhux applikabbli.

• Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Armisarte 25mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

Kull ml ta' konċentrat fih 25 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kull kunjett ta' 4 ml fih 100mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid)

Kull kunjett ta' 20 ml fih 500mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid)

Kull kunjett ta' 34 ml fih 850mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid)

Kull kunjett ta' 40 ml fih 1000mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: trometamol, citric acid, methionine u ilma ta' l-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

4ml kunjett

20ml kunjett

34ml kunjett

40ml kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għal ġol-vini wara dilwizzjoni.

Għandu jġi dilwit b' soluzzjoni ta' 5% glucose jew f' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride.

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

Citotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen u trasporta fil-frigġ.

Tiffriżax.

Żomm il-kunjett fil kartuna biex tipproteġi mid-dawl.

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**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanda

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

EU/1/15/1063/001 4 ml kunjett

EU/1/15/1063/002 20 ml kunjett

EU/1/15/1063/004 34 ml kunjett

EU/1/15/1063/003 40 ml kunjett

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

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

Armisarte 25mg/ml konċentrat sterili
pemetrexed
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

100 mg/4 ml

6. OHRAJN

Ċitotossiku

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Armisarte 25mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

500 mg/20 ml
850 mg/34 ml
1000 mg/40 ml

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Armisarte 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni pemetrexed

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Armisarte u għalxiex jintuża

Armisarte hija medicina li tintuża fit-trattament tal-kanċer. Fih is-sustanza attiva pemetrexed. Pemetrexed jappartjeni ma grupp ta' medicini magħrufa folic acid analogues li jwaqqfu proċess li humma bżonnjużi għal qsim ta' ċelluli.

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Armisarte

Tużax Armisarte

- jekk inti allergiku għal pemetrexed jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qieghda tredda', trid twaqqaf it-treddigh waqt it-trattament b'Armisarte.
- jekk hadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tieġu tilqima kontra l-yellow fever.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tal-isptar qabel ma tirċievi Armisarte.

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

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

Jekk kellek jew se jkollok trattament permezz tar-rad jazzjoni, jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek għax meta tiehu Armisarte, kmieni jew tard fit-trattament jista' jkollok reazzjoni għar-rad jazzjoni.

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini ohra u Armisarte

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, inkluż xi mediċini għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal mediċini msejja "prodotti medicinali anti-infjammatorji li mhumix sterojdi" (NSAIDs), fosthom mediċini li jinxtraw mingħajr ricetta tat-tabib (bħal ibuprofen). Hemm ħafna tipi ta' NSAIDs b'tul ta' żmien ta' attività differenti. It-tabib tieghek jgħidlek liema mediċini tista' tiehu u meta tista' teħodhom skont id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' Armisarte u/jew l-istat tal-funzjoni tal-kliewi tieghek. Jekk ghandek xi dubju, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk xi mediċini li ghandek humix NSAIDs.

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

Tqala

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

Treddigh

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tieghek.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament bi Armisarte.

Fertilità

L-irġiel għandhom jinghataw parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 3 xhur wara t-trattament bi Armisarte u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament bi Armisarte u sa 3 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt it-trattament jew fit-3 xhur ta' wara li tkun ħadt it-trattament, hu parir mingħand it-tabib tieghek jew l-ispizjar tieghek. Armisarte jista' jaffettwa l-

kapacità tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek biex tieħu parir dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda t-terapija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen bi Armisarte. Ogħqod attent meta ssuq jew thaddem magni.

3. Kif ghandek tuża Armisarte

Armisarte 25mg/ml konċentrat għas-soluzzjoni għall-infużjoni dejjem se jingħatalek mingħand professjonist tal-kura tas-saħħa. Id-doża ta' Armisarte hi 500 milligramma għal kull metru kwadru ta' l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Jitkejjillek 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 it-trattament jista' jiġi ttardjat skont l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek. Qabel ma' jingħatalek, il-konċentrat ta' Armisarte ser jiġi mħallat ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% glucose jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride, mill-ispizjar ta' l-isptar, infermier jew tabib.

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

Meta tuża Armisarte flimkien ma' cisplatin:

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

Ġeneralment l-infużjoni tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra:

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

Supplimentazzjoni b'vitamini: it-tabib tiegħek jordnalek folic acid (vitamina) orali jew xi prodott multivitaminiku li fih folic acid (350 sa 1000 microgramma) li trid tieħu darba kuljum waqt it-trattament bi Armisarte. Trid tieħu mill-inqas 5 dozi matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' Armisarte. Trid tkompli tieħu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Armisarte. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B₁₂ (1000 microgramma) fil-ġimgħa ta' qabel li tingħata Armisarte u mbagħad madwar kull 9 ġimgħat (li jikkorrispondu għal 3 korsijiet ta' trattament bi Armisarte). Il-vitamina B₁₂ u folic acid jingħatawlek sabiex jitnaqqas l-effetti tossiċi possibbli tat-trattament kontra l-kanċer.

Il-kundizzjoni ser tkun immonitorata mill-viċin waqt it-trattament. Dan jinvolvi regolarment testijiet tad-demm, li jinkludu ukoll testijiet tal-funzjoni tal-fwied u l-kliwi. Id-doża tiegħek tista' tkun mibdula jew mmexxija l'quddiem skond ir-riżultati ta' dawn it-testijiet.

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

4. Effetti sekundarji possibbli

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

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

- Deni jew infezzjoni (rispettivament, komuni jew komuni ħafna): jekk għandek temperatura ta' 38°C jew aktar, għarqan jew għandek sinjali oħra ta' infezzjoni (peress li jista' jkollok ċelluli bojod tad-demmm inqas min-normal, li huwa komuni ħafna). L-infezzjoni (sepsis) tista' tkun serja u tista' twassal għall-mewt.
- Jekk tibda thoss uġiġh f'sidrek (komuni) jew ikollok il-qalb thabbat b'rata mgħaġġla (mhux komuni).
- Jekk thoss uġiġh, ħmura, nefħa jew ġrieħi f'halqek (komuni ħafna).
- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni ħafna) / sensazzjoni ta' hruq jew tingiż (komuni), jew deni (komuni). B'mod rari, ir-reazzjonijiet tal-ġilda jistgħu jkunu serji u jwasslu għall-mewt. Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek jekk ikollok raxx sever jew ħakk jew jkollok ħafna nfafet (Is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew Toxic epidermal necrolysis).
- Jekk thossok għajjen, thossok li ġej xi hass ħażin, tispiċċa bla nifs faċilment, jew jekk tidher pallidu (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni ħafna).
- Jekk ikollok telf ta' demm mill-ħanek, mill-imnieher jew mill-ħalq jew telf ta' demm li ma jistax jieqaf, awrina li għandha kulur ħamrani jew jagħti fir-roża, ikollok tbengi li mhux mistenni (peress li jista' jkollok inqas plejtlits fid-demmm min-normal, li huwa komuni).
- Jekk f'daqqa waħda thossok qed/a taqta' nifsek, uġiġh qawwi f'sidrek jew sogħla b'katarru li jkun fih id-demmm (mhux komuni) (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekundarji oħra ta' Armisarte jistgħu jinkludu:

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

- Infezzjoni
- Faringite (ġriżmejn juġġu)
- Ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demmm)
- Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Livell baxx ta' emoglobina
- Uġiġh, ħmura, nefħa u ġrieħi f'halqek
- Nuqqas ta' aptit
- Rimettar
- Dijarea
- Dardir
- Raxx fil-ġilda
- Ġilda li twaqqaq l-qxur
- Testijiet tad-demmm anormali li juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- Telqa (Gheja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Infezzjoni fid-demmm
- Deni b'ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demmm)
- Għadd baxx ta' plejtlits
- Reazzjoni allergika
- Telf ta' fluwidi mill-ġisem
- Tibdil fit-togħma
- Ħsara fin-nervituri motorji li tista' tikkawża dgħjufija tal-muskoli u atrofija (thassir) l-aktar fid-dirgħajn u fir-riglejn
- Ħsara fin-nervituri sensorji li tista' tikkawża telf ta' sensazzjoni, uġiġh ta' hruq u mixja mxengla
- Sturdament
- Infjammazzjoni jew nefħa tal-konguntive (il-membrana li tiksi l-kpiepel tal-ghajnejn u tgħatti l-abjad tal-ghajn)

- Ghajn xotta
- Ghajnejn idemmghu
- Xuttaġni tal-konguntive (il-membrana li tiksi il-kpiepel tal-ghajnejn u tghatti l-abjad tal-ghajn) u tal-kornea (il-parti ċara ta' quddiem l-iris u l-habba tal-ghajn).
- Nefha tal-kpiepel tal-ghajnejn
- Disturbi fl-ghajn b'xuttaġni, dmugh, irritazzjoni u/jew uġigh
- Insuffiċjenza kardijaka (Kondizzjoni li taffettwa kemm jifilhu jippompjaw il-muskoli tal-qalb)
- Ritmu mhux regolari tal-qalb
- Indigestjoni
- Stitikezza
- Uġigh addominali
- Fwied: zieda fil-kimiċi fid-demmm magħmula mill-fwied
- Żieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda
- Hakk fil-ġilda
- Raxx mal-ġisem fejn kull marka tidher bħal ċirku aħmar
- Twaqqiġ ta' xagħar
- Urtikarja
- Kliewi jieqfu jaħdmu
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- Deni
- Uġigh
- Fluwidu żejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefha
- Uġigh fis-sider
- Infjammazzjoni u ulċerazzjoni tal-membrana mukoża li tiksi l-passaġġ diġestif

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

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

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

- Il-qerda ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- Xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa)
- Kondizzjoni infjammatorja tal-fwied
- Hmura fil-ġilda
- Raxx fil-ġilda li tiżviluppa f'post fejn preċedentement kien hemm ir-radjazzjoni fuqha

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

- Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti r-rotob
- Sindromu ta' Stevens-Johnson (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda u fil-membrani mukożi li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)
- Nekroliżi 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-dirghajn u l-addome
- Infjammazzjoni tal-ġilda kkaratterizzata mill-presenza ta' bullae mimlijin b'fluwidu
- Fraġilità tal-ġilda, nfafet u ulċerazzjonijiet u l-ġilda trabbi qoxra
- Ħmura, uġiġh u nefha 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 tiħrax
- Ponot li jhokku b'mod intensiv

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

- Tip ta' dijabete fejn il-kawża prinċipali tkun patoloġija tal-kliewi
- Disturb tal-kliewi li tinvolvi l-mewt taċ-ċelluli epitiljali 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 possibbli malli tibda tinduna b'xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla 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 Armisarte

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 it-tikketta u l-kartuna wara 'EXP'. Id-data ta' meta l-tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak i x-xaħar.

Kunjett mhux miftuħ

Din il-medicina għandha tinħażen u tiġi trasportata fil-frigġ (2°C - 8°C).

Tiffriżax.

Żomm il kunjett fil-kartuna sabiex tiproteġih mid-dawl.

Wara li l-kunjett jinfetaħ għall-ewwel darba

Kunjett ta' 4 ml (100 mg/4 ml)

L-istabbilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu giet muriġa għal 7 ijiem f'temperatura ta' 2°C - 8°C .

Kunjetti ta' 20 ml (500 mg/20 ml), 34 ml (850 mg/34 ml) u 40 ml (1000 mg/40 ml)

L-istabbilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu giet muriġa għal 14-il jum f'temperatura ta' 2°C - 8°C .

Soluzzjoni għall-infużjoni

L-istabbilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas- soluzzjoni għall -infużjoni ta' pemetrexed giet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' l-ambjent u 7 ijiem ġurnata f'temperatura ta' frigġ.

Minhabba l-fatt mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-risponsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' 2 °C-8 °C, sakemm il-metodu ta' kif infetħ/id-dilwizzjoni ma jkun saru f'ambjent asettiku, kontrollat u validat.

Armisarte magħandux jintuża jekk ikun hemm xi frak preżenti fis-soluzzjoni.

Kull fdal ta' konċentrat li ma jkunx intuża li jkun fadal fil-kunjett u li jkun qabeż iż-żmien kemm idum tajjeb għall-użu, għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Armisarte

Is-sustanza attiva hi pemetrexed. Kull ml ta' konċentrat fih 25mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kull kunjett ta' 4 ml konċentrat fih 100 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kull kunjett ta' 20 ml konċentrat fih 500 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kull kunjett ta' 34 ml konċentrat fih 850 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kull kunjett ta' 40 ml konċentrat fih 1000 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma trometamol (għal agġustament tal-pH), citric acid, methionine u ilma ta' l-injezzjonijiet.

Kif jidher Armisarte u l-kontenut tal-pakkett

Armisarte konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa konċentrat ċar, mhux ikkulurit imma jista' jagħti kemm kemm fl-isfar.

Armisarte jiġi provdut f'kunjett tal-ħġieġ mhux ikkulurit ta' Tip I b'tapp għas-serum tal-lasktu (bromobutyl) u kappa tal-aluminium b'diska tal-polypropylene. Il-kunjetti jistgħu ikunu jew le mlibbsa b'għant protettiv.

Kull pakkett ta' Armisarte fih kunjett wieħed.

Daqsijiet tal-pakketti

1 x 4 ml kunjett (100 mg/4 ml)

1 x 20 ml kunjett (500 mg/20 ml)

1 x 34 ml kunjett (850 mg/34 ml)

1 x 40 ml kunjett (1000 mg/40 ml)

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun1

220 Hafnarfjörður

Iceland

Manifattur

PLIVA CROATIA Ltd.

10000 Zagreb

Prilaz baruna Filipovića 25

Il-Kroazja

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italja

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumanija

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

<-----
It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħha :

Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi

1. Uża teknika aseptika matul id-dilwizzjoni u ta' pemetrexed għall-ġhoti ta' l-infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Armisarte li hemm bżonn.
3. Armisarte għandu jiġi biss dilwit b'soluzzjoni ta' 5% glucose jew soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride, mingħajr preservattivi. Il-volum xieraq ta' konċentrat ta' pemetrexed għandu jiġi dilwit sa 100ml b'soluzzjoni ta' 5% glucose jew soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride, u jinghata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
4. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalċju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.

Armisarte fih trometamol bħala sustanza mhux attiva . Trometamol huwa inkompatibbli ma' cisplatin u jirriżulta fid-degradazzjoni ta' cisplatin . Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. Linji ġol-vina għandhom jitlaħalhu wara l-ġhoti ta' Armisarte.

5. Qabel ma jinghataw, prodotti mediċinali mġhotija permezz ta' injezzjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
6. It-tapp tal-lastku ta' kunjett jista' jittaqqab u l-kontenut jitneħħa għal massimu ta' darbtejn. Kull fadal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża li jkun fadal fil-kunjett, li jkun qabeż iż-żmien kemm idum tajjeb għall-użu, jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni:

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

Soluzzjonijiet dilwita:

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed ġiet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' l-ambjent u 7 ijiem ġurnata f'temperatura ta' frigġ. Minħabba l-fatt mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-risponsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' 2 °C-8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma saritx f'ambjent aseptiku, kontrollat u validat.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

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

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

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

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

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