

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Hospira 100 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni
Pemetrexed Hospira 500 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni
Pemetrexed Hospira 1,000 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pemetrexed Hospira 100 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih madwar 11 mg sodium.

Pemetrexed Hospira 500 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kunjett fih madwar 54 mg sodium

Pemetrexed Hospira 1,000 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

Kull kunjett fih 1,000 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed sodium hemipentahydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kunjett fih madwar 108 mg sodium.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lijoofilizzat ta' lewn bajdani għal jew bajdani fl-isfar jew hadrani-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

Pemetrexed Hospira flimkien ma' cisplastin hu indikat fil-kura ta' pazjenti li għandhom ma rċevew ebda tip ta' kimoterapija u li għandhom mesoteljoma plewrali malinna li ma tistax titneħħa kirurġikament.

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

Pemetrexed Hospira flimkien ma' cisplatin hu indikat bħala l-ewwel linja ta' kura 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 skwamuż. (ara sezzjoni 5.1)

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

Pemetrexed Hospira 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. Dan hliet meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip skwamuż (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Pemetrexed Hospira flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Hospira hi ta' 500 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (body surface area, 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' saġhtejn madwar 30 jum wara li tkun saret l-infużjoni ta' pemetrexed fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Il-pazjenti għandhom jirċievu kura antemetika adegwata u idrazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jieħdu cisplatin (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża.).

Pemetrexed Hospira mogħti wahdu

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

Proċeduri ta' qabel il-medikazzjoni

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

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

Monitoraġġ

Pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorati qabel kull doża permezz tal-għadd sħiħ ta' ċelluli tad-dem, inkluz l-għadd ta' ċelluli bojod differenzjat (WCC) 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-pazjent jeħtieġ ikollhom dan li ġej: l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) għandu jkun ta' $\geq 1,500$ ċellula/mm³ u l-għadd ta' plejtlits għandu jkun ta' $\geq 100,000$ ċellula/mm³.

It-tnehhija tal-kreatinina għandha tkun ta' $\geq 45/\text{min}$.

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

Agġustamenti tad-doża:

L-aġġustament tad-doża fil-bidu ta' kull ciklu sussegwenti għandu jkun ibbażat fuq l-għadd ematologiku l-iktar baxx jew fuq l-ogħla tossiċità li mhijiex ematologika ta' ciklu terapewtiku ta' qabel. Il-kura tista' tiġi ttardjata biex il-pazjent ikollu żmien biex jirkupra. Meta jirkupra, il-pazjent għandu jerga' jingħatalu l-kura skond il-linji gwida fit-Tabelli 1,2 u 3, li japplikaw kemm meta pemetrexed jintuża bħala sustanza wahdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

Tabella 1. Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża għal Pemetrexed Hospira (bħala terapija b'sustanza unika jew ikkombinata) u cisplatin – Tossiċitajiet ematologiċi	
L-għadd l-iktar baxx t'ANC $< 500/\text{mm}^3$ u l-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits $\geq 50,000/\text{mm}^3$	75% tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Hospira u cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits $< 50,000/\text{mm}^3$ hu x'inhu l-għadd l-aktar baxx t'ANC	75% tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Hospira u cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits $< 50,000/\text{mm}^3$ b'emorraġija ^a , minkejja l-għadd l-iktar baxx t'ANC	50% tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Hospira u cisplatin)
a Dawn il-kriterji jissodisfaw id-definizzjoni ta' \geq 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 ematologiċi \geq Grad 3 (barra n-newrotossiċità), Pemetrexed Hospira 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 ta' Pemetrexed Hospira (bħala terapija b'sustanza unika jew ikkombinata) u cisplatin – Tossiċitajiet mhux ematologiċi^{a, b}		
	Doża għal Pemetrexed Hospira (mg/m^2)	Doża għal cisplatin (mg/m^2)
Kull tossiċità ta' Grad 3 jew Grad 4 minbarra mukożitè	75% tad-doża ta' qabel	75% tad-doża ta' qabel
Kull dijarea li tehtieg kura fi sptar (irrispettivament mill-grad) jew dijarea 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 Komuni ta' Tossiċità tal-Istitut tal-Kanċer (CTC v2.0; NCI 1998)		
^b Li ma jinkludix in-newrotossiċità		

Fil-każ ta' newrotossiċità, l-aġġustament tad-doża rakkomandat għal Pemetrexed Hospira 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 tad-doża għal Pemetrexed Hospira (bħala terapija b'sustanza unika jew ikkombinata) u cisplatin - Newrotossiċità		
Grad CTC^a	Doża ta' Pemetrexed Hospira (mg/m^2)	Doża għal cisplatin (mg/m^2)
0-1	100% tad-doża ta' qabel	100% tad-doża ta' qabel
2	100% tad-doża ta' qabel	50% tad-doża ta' qabel
^a Kriterji ta' Tossiċità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)		

It-trattament b'Pemetrexed Hospira 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'għandux użu rilevanti f'mesoteljoma plewrali malinna u f'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

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

Pemetrexed jiġi eliminat prinċipalment 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 hlief dawk rakkomandati għall-pazjenti kollha. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' pemetrexed f'pazjenti bi tneħħija tal- kreatinina ta' inqas minn 45 ml/min; għalhekk l-użu ta' pemetrexed m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied:

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

Metodu ta' kif għandu jingħata:

Pemetrexed Hospira hija għal użu għal ġol-vina. Pemetrexed Hospira 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 Hospira u għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwazzjoni ta' Pemetrexed Hospira qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

Vaċċin tad-deni isfar 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, tromboċitopenja u 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' newtrofilu (ANC) ma jerga' jkun ≥ 1500 ċellula/mm³ u l-għadd ta' plejtlits ma jerga' jkun $\geq 100,000$ ċellula/mm³. It-tnaqqis tad-doża għal ċikli sussegwenti huwa bbażat fuq l-għadd l-iktar baxx ta' ANC, fuq l-għadd tal-plejtlits u l-ogħla tossiċità 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-tossicitajiet kemm ematologiċi ta' grad 3/4 kif ukoll f'dawk mhux ematologiċi bhal newtropsenja, newtropsenja bid-deni, u infezzjoni b'newtropsenja ta' Grad 3/4, f'pazjenti li ngħataw folic acid u vitamina B₁₂ qabel ma bdiet il-kura. Għalhekk, il-pazjenti kollha kkurati b'pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jiehdu folic acid u vitamina B₁₂ bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossicità relatata mal-kura (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrapportati 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-inċidenza u l-gravità ta' reazzjonijiet fil-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

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

Pazjenti b'insuffiċjenza renali minn ħafifa għal moderata (tneħħija ta' kreatinina bejn 45 u 79 ml/min) għandhom jevitaw li jieħdu mediċini antinfjammatorji li mhumiex steroidi (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) bhal ibuprofen, u acetylsalicylic acid (> 1.3 g kuljum) minn jumejn qabel, dakinhar, u sa jumejn wara l-għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

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

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

L-effett fuq pemetrexed tal-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-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, ma kinux rappurtati ta' sikwit fi studji kliniċi b'pemetrexed, u dawn ħafna drabi seħħew meta pemetrexed ingħata flimkien ma' sustanza ċitotossika oħra. Il-parti l-kbira tal-pazjenti b'dawn il-każijiet kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari li kienu jeżistu qabel ma bdiet il-kura (ara sezzjoni 4.8).

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

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Hu rakkomandat li rġiel li huma maturi sesswalment m'għandhomx jippruvaw għat-tfal waqt 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 għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu l-kura.

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva meta jieħdu l-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 l-kura 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 ġimgħat jew snin qabel.

Eċċipjenti

Pemetrexed Hospira 100 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull kunjett, li jfisser li huwa essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

Pemetrexed Hospira 500 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

Din il-medicina fiha 54mg ta' sodju f'kull kunjett, ekwivalenti għal 2.7% tal-ammont total ta' 2g sodju li huwa l-ammont massimu rakkomandat li jittiehed kuljum mill-adulti mid-WHO.

Pemetrexed Hospira 1000 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

Din il-medicina fiha 108mg ta' sodju f'kull kunjett, ekwivalenti għal 5.4% tal-ammont total ta' 2g sodju li huwa l-ammont massimu rakkomandat li jittiehed kuljum mill-adulti mid-WHO.

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

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

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

F'pazjenti li jkollhom il-kliwi jaħdmu normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min), doži għolja ta' mediċini antiinfjammatorji li mhumiex sterojdi (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 doži għolja ta' NSAIDs jew ta' acetylsalicylic acid flimkien ma' pemetrexed lil pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min).

F'pazjenti li jkollhom insuffiċjenza renali hafifa għal moderata (tneħħija tal-kreatinina bejn 45 sa 79 ml/min) l-għoti ta' pemetrexed fl-istess żmien ma' NSAIDs (eż. ibuprofen) jew acetylsalicylic acid f'doži 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 jiem qabel, dakinhar u sa mill-inqas jumejn wara l-għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4). Jekk ikun hemm il-bżonn tal-għoti fl-istess hin ta'

NSAIDs, il-pazjenti għandhom jiġu mharsa mill-viċin għal xi sinjali ta' tossiċità, speċjalment tossiċità majilosuppressiva u gastrointestinali.

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

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

Minhabba r-riskju akbar ta' trombożi f'pazjenti bil-kanċer, l-użu ta' kura antikoagulanti hija frekwenti. Minhabba il-varjabilità għolja bejn individwi u iehor tal-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 tal-INR (International Normalised Ratio) aktar spiss, jekk ikun deċiż li l-pazjent għandu jingħatalu kura b'antikoagulanti orali.

Użu fl-istess żmien hu kontraindikata: il-vaċċin tad-deni l-isfar: riskju ta' mard vaċċinali generalizzat li jwassal għall-mewt (ara sezzjoni 4.3).

Użu fl-istess żmien mhux rakkomandat: vaċċini haġġin attenwati (ħlief għal dak tad-deni l-isfar, fejn l-użu fl-istess żmien huwa kontraindikata): 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 inattiv jekk ikun jeżisti (poljomajelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

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

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'pemetrexed. 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'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' pemetrexed f'nisa tqal iżda, pemetrexed bħal antimetaboliti oħra, huwa suspettat li jikkawża difetti serji kongenitali 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 necessarju, wara kunsiderazzjoni xierqa tal-ħtiġijiet tal-omm u r-riskju għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk pemetrexed jiġix eliminat fil-halib uman u wiehed ma jistax jeskludi li jkun hemm xi reazzjonijiet avversi fit-tarbija li tkun qed tredda'. It-treddiġh għandu jieqaf waqt it-terapija b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar effetti mhux mixtieqa li ġew irrapportati b' mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija u kemm jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropsenja, lewkopenija, tromboċitopenja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidher bħala anoreksja, dardir, rimettar, dijarea, stitikezza, farinġite, mukożità u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, żieda f'aminotransferases, alopeċja, gheja, diżidrazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Kazijiet li deheru b' mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

It-tabella nru 4 tagħti lista ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrelevanti jekk il-kawża hi assoċjata ma' pemetrexed użat waħdu jew ma' cisplatin mill-istudji bażi rreġistrati (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN u PARAMOUNT) u mill-istudji ta' wara t-tqegħid fuq is-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA. Din hija l-konvenzjoni wżata għall-istima 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 mhijiex magħrufa (ma tistax tiġi stmata mir-rapporti ta' informazzjoni spontanja li hemm disponibbli).

Tabella nru 4. Il-frekwenza ta' kull grad ta' reazzjonijiet avversi rrelevanti mil-kawża mill-istudji bażi rreġistrati: JMEI (Pemetrexed kontra Docetaxel), JMDB (Pemetrexed u Cisplatin kontra Gemcitabine u Cisplatin), JMCH (Pemetrexed u Cisplatin kontra Cisplatin), JMEN u PARAMOUNT (Pemetrexed u l-Ahjar Assistenza għall-Kura kontra placebo u l-Ahjar Assistenza għall-Kura) u mill-istudji ta' wara t-tqegħid fuq is-suq.

Sistema tal-klassifika tal-organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermatit e	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tnaqqis fin-newtrofili/lewkociti/emoglobina	Newtropsenja bid-deni Tnaqqis fil-plejtlits	Panċitopenja	Anemija emolitika kkawżata mis-sistema immunitarja stess		
Disturbi fis-sistema immunitarja		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u nutrizzjoni		Diżidrazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-toġhma Newropatija motorja Newropatija	Inċidenti ċerebrovaskulari Attakk iskemiku			

Sistema tal-klassifika tal-organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
		sensorjali Sturdament	Emoragġija fil-kranju			
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Żieda fit-tixrid ta' dmugh Keratokonguntivite sicca Edema fil-kappell tal-ghajjn Mard fis-superfiċji tal-ghajjn				
Disturbi kardjovaskulari		Infart mijokardijaku Arritmija	Anġina Infart mijokardijaku Mard tal-arterja koronarja Arritmija supraventrikularja			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Embolizmu fil-pulmun Pnewmonite interstizzjali ^{b,d}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoressija Remettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugħigh addominali	Emorraġija mir-rektum Emorraġija gastrointestinali Perforazzjoni intrestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-ALT (SGPT) Żieda fl-AST (SGOT)		Epatite		
Disturbi fil-gilda u fit-tessut ta' taht il-gilda	Raxx/deskwa mazzjoni	Iperpigmentazzjoni tal-gilda Ħakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite	

Sistema tal-klassifika tal-organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
					bl- insiemer Epidermoli ži akkwiżita bl- insiemer Edema eritematika f Pseudoċell ulite Dermatite Ekżema Prurigo	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema awrinarja	Tnaqqis fit-tneħħija ta' kreatinina Žieda fil-kreatinina fid-dem ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete nefroġenik a insipidus Nekroži tubolari tal-kliwi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Deni Ugħigh Edema Ugħigh fis-sider Infjammazzjoni tal-mukoża				
Investigazzjonijiet		Žieda fil-livelli ta' gamma-glutamyltransferase				
Korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofaġite bir-radjażzjoni Pulmonite bir-radjażzjoni	Fenomenu tar-recall tar-radjażzjoni		

^a bi jew mingħajr newtopenja

^b xi kultant fatali

^c xi kultant waslu għal nekroži fl-estrematijiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e meta ngħata flimkien ma' cisplatin

^f prinċiparjament fir-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 mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi ta' doża eċċessiva li ġew irrapportati jinkludu: newtropsenja, anemija, tromboċitopenja, mukożitè, polinewropatija sensittiva, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppressjoni tal-mudullun kif jixhdu n-newtropsenja, it-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk, jista' jkun hemm, infezzjoni kemm bid-deni jew mingħajr deni, dijarea, u/jew mukożitè. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taħt osservazzjoni u jitteħdihom l-għadd tad-demem u għandhom jirċievu terapija ta' support kif xieraq. Fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' pemetrexed għandu jiġi kunsidrat l-użu ta' calcium folinate/folinic acid.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: agenti antineoplastiċi. Analogu ta' folic acid. Kodiċi ATC: L01BA04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pemetrexed hija sustanza antifolatika, antikanċeroġenika b'izjed minn objettiv wiehed. Jaħdem billi jfixkel proċessi metaboliki kruċjali li jiddependu mill-folate u li huma essenzjali għar-replikazzjoni taċ-ċelluli.

Studji in vitro wrew li pemetrexed jaġixxi 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-folate 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' folate ridott u proteina fil-membrana li jehel magħha l-folate. La darba 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 filfatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-konċentrazzjoni u sseħħ f'ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f'tessuti normali. Ġewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom half-life itwal li jwassal biex l-azzjoni tal-medicina fiċ-ċelluli malinni ddum aktar.

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji bil-prodott medicinali ta' referenza li fih pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet li għalihom hija awtorizzata (ara sezzjoni 4.2, għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Effikaċja klinika

Mesoteljoma:

EMPHACIS, studju każwali, multicentrali, ta' fażi 3, single-blind, 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 ntgħażlu b'mod każwali għal fergħa ta' kura fejn ingħatat il-medicina taħt studju (magħzula b'mod każwali 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-rizultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taħt:

Tabella 5. Effikaċġa ta' pemetrexed flimkien ma' cisplastin kontra cisplastin f' mesoteljoma plewratika malinna

Parametru ta' effikaċġa	Pazjenti magħżula b' mod każwali u trattati		Pazjenti mogħtija supplimenti tul it-terapija kollha	
	Pemetrexed / Cisplastin (N = 226)	Cisplastin (N = 222)	Pemetrexed / Cisplastin (N = 168)	Cisplastin (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 <i>p</i> -value ^{a*}	0.020		0.051	
Żmien medjan fil-progress tat-tumur (xhur) (95% CI)	5.7 (4.9-6.5)	3.9 (2.8-4.4)	6.1 (5.3-7.0)	3.9 (2.8-4.5)
Log rank <i>p</i> -value ^{a*}	0.001		0.008	
Falliment fil-hin għat-trattament (Time to treatment failure) (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 <i>p</i> -value ^{a*}	0.001		0.001	
Ir-rata ta' rispons globali ^{b**} (95% CI)	41.3% (34.8-48.1)	16.7% (12.0-22.2)	45.5% (37.8-53.4)	19.6% (13.8-26.6)
Fisher's exact <i>p</i> -value ^{a*}	<0.001		<0.001	
Taqsis: CI = Intervall ta' kunfidenza (confidence interval). ^{a*} <i>p</i> -value jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ fergħat. ^{b**} Fil-fergħa ta' pemetrexed / cisplastin, każwali u trattati (N=225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N=167).				

Titjib statistikament sinifikanti fis-sintomi klinikament rilevanti (uġigh u qtugh ta' nifs) assoċjati ma' mesoteljoma plewrali malinna kien dimonstrat fil-fergħa ta' pemetrexed/cisplastin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-fergħa ta' cisplastin waħdu (218-il pazjent) permezz tal-Lung Cancer Symptom Scale. Differenzi statistikament sinifikanti kienu osservati wkoll fit-testijiet tal-funzjoni tal-pulmun. Is-separazzjoni bejn iż-żewġ fergħat ta' kura seħhet minhabba titjib fil-funzjoni tal-pulmun fil-fergħa ta' pemetrexed/cisplastin u deterjorazzjoni fuq medda ta' żmien fil-funzjoni tal-pulmun fil-fergħa ta' kontroll.

L-informazzjoni hija limitata f' pazjenti b' mesoteljoma plewrali malinna kkurati b' pemetrexed waħdu. Bħala medicina weħidha pemetrexed kienet studjata, f' 64 pazjent b' mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, f' doża ta' 500mg/m². Il-rata ta' rispons globali kienet ta' 14.1%.

NSCLC, it-tieni linja ta' kura:

Studju multicentriku, każwali ta' Fażi 3, bit-tikketta tingħaraf, b' pemetrexed kontra docetaxel f' pazjenti b' NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku wara kimoterapija preċedenti, wera żminijiet medjani ta' sopravivenza ta' 8.3 xhur f' pazjenti kkurati b' pemetrexed (Popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Jiġu Kkurati (ITT), n = 283) u 7.9 xhur f' pazjenti kkurati b' docetaxel (ITT n = 288). Il-kimoterapija li nġhatat qabel ma kienitx tinkludi pemetrexed. Analizi ta' l-impatt tal-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 skwamużi (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 skwamuża (NN=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 istologici.

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

Tabella 6. Effikaċja ta' pemetrexed vs docetaxel f'popolazzjoni ta' NSCLC – 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	(0.82-1.20)	
• Il-valur p (HR) mhux ta' inferjorità	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
Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' riskju; ITT = intenzjoni li tittratta; N = daqs tal-popolazzjoni kollha.		

NSCLC, It-trattament tal-ewwel preferenza

Studju każwali u multiċentriku ta' Fazi 3, bit-tikketta tingħaraf, 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 il-punt aħhari primarju u wera effikaċja klinika simili għal gemcitabine flimkien ma' cisplatin (ITT NN=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 stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1.

L-analiżi ta' l-effikaċja primarja kienet ibbażata fuq il-popolazzjoni ITT. Ġew evalwati wkoll l-analiżi ta' sensitività ta' punti aħharin ta' effikaċja primarja fil-popolazzjoni Kwalifikata b'Protokoll (Protocol Qualified, PQ). 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 (progression-free survival, PFS) 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 stħarriġ indipendenti (400/1725 pazjent ġew magħżula b'mod każwali għall-istħarriġ).

L-analiżi tal-impatt tal-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza globali wriet differenzi klinikament rilevanti fis-sopravivenza skond l-istoloġija, ara t-tabella hawn taht.

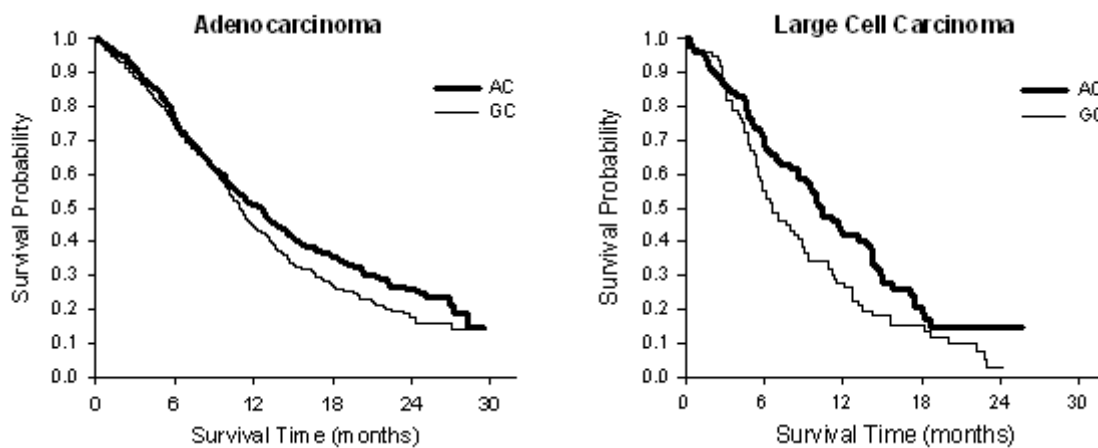
Tabella 7. L-effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs gencitabine + cisplatin bhala kura tal-ewwel preferenza f'kanċer mhux b'ċelluli żgħar – Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi

Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI)				Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur p ta' Superjorità
	Pemetrexed + Cisplatin		Gencitabine + 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
Adenokarcinom a (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 skwamuża (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

Taqsiriet: CI = confidence interval; ITT = intenzjoni li tikkura; N = daqs tal-popolazzjoni kollha.

^a Statistikament sinjifikanti biex ma tkunx inferjuri, bl-intervall ta' kunfidenza għal HR kollu kemm hu hafna taht il-margni ta' 1.17645 li turi li mhemmx inferjorità ($p < 0.001$).

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 tal-istoloġija.

Pazjenti kkurati bi pemetrexed u cisplatin kellhom bżonn ta' anqas trasfużjonijiet (16.4% kontra 28.9%, $p < 0.001$), trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demem (16.1% kontra 27.3%, $p < 0.001$) u trasfużjonijiet ta' plejlits (1.8% kontra 4.5%, $p = 0.002$). Il-pazjenti kellhom bżonn ukoll ta' anqas ghotjiet ta' eritropojetin/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, trattament ta' manteniment JMEN

Studju multicentriku, każwali u double-blind bi placebo bhala kontroll ta' Fazi 3, (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' manteniment bi pemetrexed flimkien mal-aħjar kura ta' sostenn (AKS) (n = 441) ma' dik ta' placebo flimkien ma' AKS (n = 222) f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (non-small cell lung cancer, NSCLC) lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew

metastatiku (Stadju IV) u li ma għamilx progress wara 4 ċikli ta' kura preferenzjali doppja (doublet) li kien fiha cisplatin jew carboplatin flimkien ma' gemcitabine, paclitaxel jew docetaxel. Kura doppja tal-ewwel preferenza li kien fiha pemetrexed ma kienitx inkluża. Il-pazjenti kollha inklużi f'dan l-istudju kellhom stat ta' prestazzjoni 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' trattament. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 5 ċikli ta' kura 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' kura bi pemetrexed.

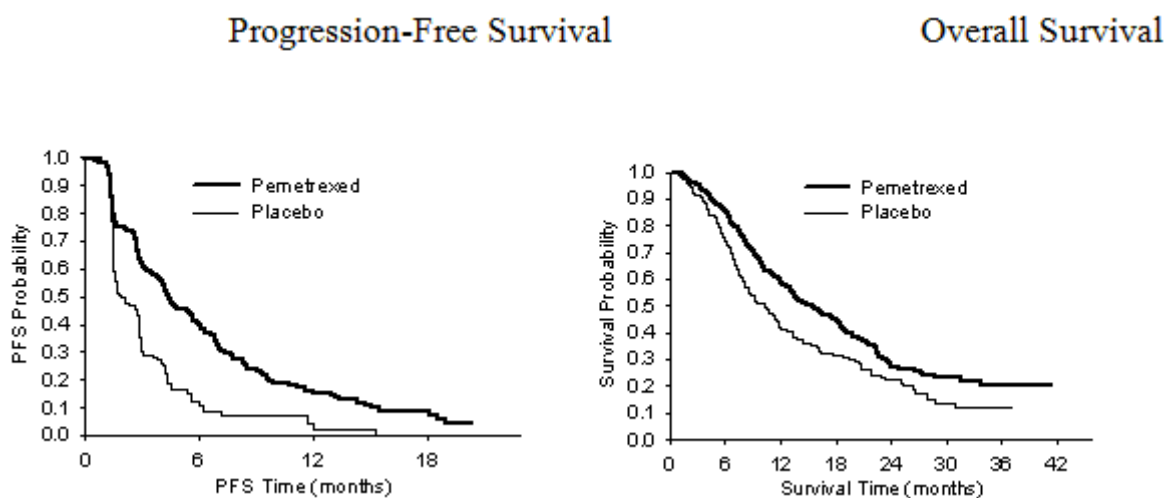
L-istudju lahaq punt aħhari primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed fuq dik il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (hazard ratio = 0.60, 95%CI = 0.49-0.73, p < 0.00001). Analizi indipendenti tar-radjografi tal-pazjenti konfermat 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-istologija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamużi (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= 00001. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra daww fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamużi (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-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamużi 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'istologija ta' ċelluli skwamużi ma jindikaw ebda vantaġġ ta' pemetrexed fuq placebo.

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

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



PARAMOUNT

Studju każwali, double-blind, multiċentriku, bi placebo bħala kontroll ta' Fażi 3 (PARAMOUNT),

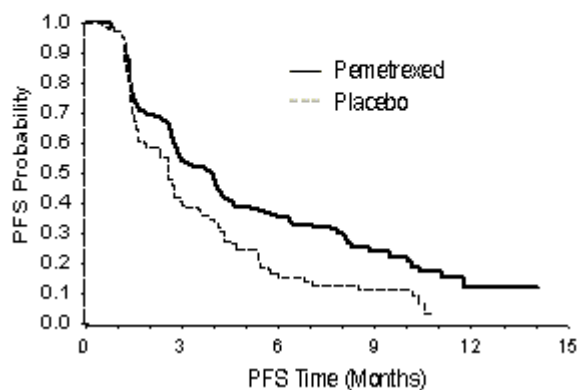
qabbel l-effikaċċja u s-sigurtà ta' kura ta' tkompliġa ta' manteniment bi pemetrexed flimkien ma' BSC (N=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (N=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), hliet meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip skwamużi u li ma wrew ebda progress wara 4 ċikli ta' kura primarja doppja ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew il-kura bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod każwali biex jiehdu kura ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod każwali, 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 każwali ġew magħżula biex jirċievu l-kura ta' manteniment irid 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 u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod każwali rċevew il-kura ta' manteniment sakemm kien hemm avanz fil-marda. L-effikaċċja u s-sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod każwali wara li l-kura primarja (inizjali) kienet kompluta. Pazjenti rċevew medjan ta' 4 ċikli ta' kura ta' manteniment bi pemetrexed u 4 ċikli ta' placebo.. Total ta' 169 pazjent (47.1 %) spicċaw ≥ 6 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed, li jirrappreżentaw għallinqas 10 ċikli shaħ ta' pemetrexed.

L-istudju laħaq il-punt aħhari 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' xhur u 2.6 ta' xhur rispettivament) (hazard ratio = 0.64, 95% CI = 0.51-0.81, p = 0.0002). L-istudju indipendenti tar-radjoġrafi tal-pazjenti konferma r-riżultati tal-investigatur dwar l-evalwazzjoni tal-PFS. Għal dawk il-pazjenti magħżula b'mod każwali, kif imkejjel mill-bidu tal-kura primarja inizjali bi 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 (hazard ratio = 0.59 95% CI = 0.47-0.74).

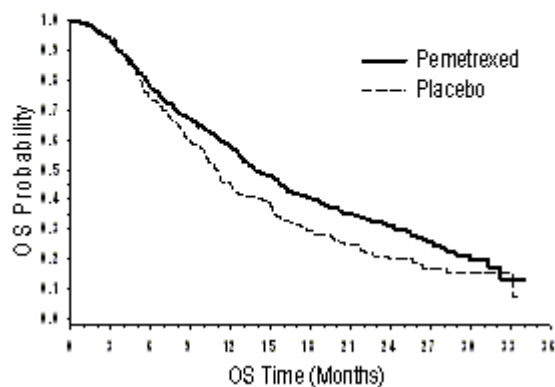
Wara li bdiet il-kura bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), il-kura bi pemetrexed kienet statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95%CI=0.64-0.96, p=0.0195). Fil-hin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu hajjin jew ma baqgħux jiġu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett fil-kura 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 tal-kura primarja 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 rċevew kura 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) għat-tkompliġa ta' manteniment bi pemetrexed kontra placebo f'pazjenti b'NSCLC minbarra dawk fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamużi (kwantifikat permezz ta' għażla b'mod arbitrarju)

Progression Free Survival



Overall Survival



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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhoti ta' pemetrexed bhala medicina wehidha, il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed ġew evalwati f'dożi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m² infużi fuq perijodu ta' għaxar minuti f' 426 pazjent bil-kanċer li kellhom diversi tumuri solidi. Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fiss ta' 9 l/m². Studji in vitro jindikaw li madwar 81% ta' pemetrexed jinrabbat mal-proteini tal-plażma. Ir-rabta ma kienitx 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 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 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'percentwali ta' 19.3 %. L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' pemetrexed jidiedu proporzjonalment mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi 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 skelettriċi ma kienitx 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 atrofiġa 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' jdgħajjef il-fertilità maskili. Il-fertilità femminili ma gietx investigata.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Pemetrexed Hospira giet ippruvata għal 24 siegħa wara r-rikostituzzjoni tal-kunjett originali meta maħżun f' temperatura ta' inqas minn 25°C.

Mil-lat 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-responsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f' temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna Kunjett mhux miftuħ

Din il-mediċina m'għandiex bżonn hażna speċjali

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

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

Pemetrexed Hospira 100 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

Kunjett ta' Tip I b'tapp tal-lasktu li fih 100mg pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate)

Pakkett b'kunjett wieħed.

Pemetrexed Hospira 500 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

Kunjett ta' Tip I b'tapp tal-lasktu li fih 500mg pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate)

Pakkett b'kunjett wieħed.

Pemetrexed Hospira 1000 mg trab għal koncentrat għall-infużjoni

Kunjett ta' Tip I b'tapp tal-lasktu li fih 1000mg pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate)
Pakkett b'kunjett wiehed.

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

1. Uża teknika estetika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-għoti ta' l-infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Hospira li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-għoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Irrikostitwixxi kunjetti ta' 100mg b'4.2 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preżervattiv. Irrikostitwixxi kunjetti ta' 500 mg b' 20 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride mingħajr preżervattiv. Irrikostitwixxi kunjetti ta' 100 mg b' 40 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride mingħajr preżervattiv. Is-soluzzjoni li tirriżulta jkun fiha 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 dilwazzjoni.**
4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preżervattiv, 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 miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin.
6. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali parenterali jridu jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed għandhom isiru b'attenzjoni kif isir b'sustanzi oħra ta' kontra l-kanċer 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 mar-riti mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhuwiex vesikant. M'hemmxi 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 kontrollata permezz tal-prattika lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhumiex visikanti.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/15/1057/001

EU/1/15/1057/002

EU/1/15/1057/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Novembru 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 10 ta' Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIZJONI 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 MEDIĊINALI

Pemetrexed Hospira 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

mL wieħed ta' konċentrat fih pemetrexed disodium li hu ekwivalenti għal 25 mg ta' pemetrexed.

Kunnett wieħed ta' konċentrat ta' 4 mL fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 100 mg ta' pemetrexed.

Kunnett wieħed ta' konċentrat ta' 20 mL fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 500 mg ta' pemetrexed.

Kunnett wieħed ta' konċentrat ta' 40 mL fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 1,000 mg ta' pemetrexed.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kunnett wieħed ta' konċentrat ta' 20 mL fih madwar 54 mg sodium.

Kunnett wieħed ta' konċentrat ta' 40 mL fih madwar 108 mg sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara u bla kulur sa kulur safrani jew safrani fl-aħdar prattikament mingħajr frak viżibbli.

Il-pH hu bejn 7.3 u 8.3.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

Pemetrexed Hospira flimkien ma' cisplastin hu indikat fil-kura ta' pazjenti li għandhom ma rċevew ebda tip ta' kimoterapija u li għandhom mesoteljoma plewrali malinna li ma tistax titneħħa kirurġikament.

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

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

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

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

l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip skwamuż (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Požoloġija

Pemetrexed Hospira flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Hospira hi ta' 500 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (body surface area, 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 jum 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 idrazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jieħdu cisplatin (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża.).

Pemetrexed Hospira mogħti waħdu

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

Proċeduri ta' qabel il-medikazzjoni

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

Biex tonqos it-tossiċità, il-pazjenti kkurati b'pemetrexed għandhom jingħatawllhom ukoll supplimenti ta' vitamini (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jieħdu b'mod orali folic acid jew xi prodotti 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' vitamini B₁₂ jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

Monitoraġġ

Pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorati qabel kull doża permezz tal-għadd shiħ ta' ċelluli tad-dem, inkluż l-għadd ta' ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-għoti ta' kull kimoterapija għandhom jingħabru t-testijiet kimiċi tad-dem biex tkun evalwata l-funzjoni tal-kliwi u tal-fwied. Qabel ma jibda kull ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti jeħtieġ ikollhom dan li ġej: l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) għandu jkun ta' $\geq 1,500$ ċellula/mm³ u l-għadd ta' plejtlits għandu jkun ta' $\geq 100,000$ ċellula/mm³.

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

It-total ta' bilirubina għandu jkun ta' ≤ 1.5 il-limitu massimu tan-normal. Alkaline phosphatase (AP), aspartate aminotransferase (AST jew SGOT) u alanine aminotransferase (ALT jew SGPT) għandhom ikunu ≤ 3 darbiet il-massimu tan-normal. Alkaline phosphatase, AST u ALT ≤ 5 darbiet il-limitu massimu tan-normal hu aċċettabbli jekk il-fwied għandu involviment 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-oġġla tossiċità li mhijiex ematoloġika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. Il-kura tista' tiġi ttardjata biex il-pazjent ikollu żmien biex jirkupra. Meta jirkupra, il-pazjent

għandu jerga' jinghatalu l-kura skont il-linji gwida fit-Tabelli 1,2 u 3, li japplikaw kemm meta pemetrexed jintuża bħala sustanza wahdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

Tabella 1. Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża għal Pemetrexed Hospira (bħala terapija b'sustanza unika jew ikkombinata) u cisplatin – Tossiċitajiet ematoġiċi	
L-għadd l-iktar baxx t'ANC < 500/mm ³ u l-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits ≥ 50,000/mm ³	75% tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Hospira u cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000/mm ³ hu x'inhu l-għadd l-aktar baxx t'ANC	75% tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Hospira u cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000/mm ³ b'emorragija ^a , minkejja l-għadd l-iktar baxx t'ANC	50% tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Hospira u cisplatin)
^a Dawn il-kriterji jissodisfaw id-definizzjoni ta' ≥CTC Grad 2 ta' fsada tal-Kriterji ta' Tossiċità Komuni (CTC) tal-Istitut Nazżjonali tal-Kanċer (CTC v2.0; NCI 1998).	

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossiċitajiet li mhumiex ematoġiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossiċità), Pemetrexed Hospira 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 skont il-linji gwida f'Tabella 2.

Tabella 2. Tabella għall-modifikazzjoni ta' Pemetrexed Hospira (bħala terapija b'sustanza unika jew ikkombinata) u cisplatin – Tossiċitajiet mhux ematoġiċi^{a, b}		
	Doża għal Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Doża għal cisplatin (mg/m²)
Kull tossiċità ta' Grad 3 jew Grad 4 minbarra mukożite	75% tad-doża ta' qabel	75% tad-doża ta' qabel
Kull dijarea li teħtieġ kura fi sptar (irrispettivament mill-grad) jew dijarea 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 Komuni ta' Tossiċità tal-Istitut tal-Kanċer (CTC v2.0; NCI 1998)		
^b Li ma jinkludix in-newrotossiċità		

Fil-każ ta' newrotossiċità, l-aġġustament tad-doża rakkomandat għal Pemetrexed Hospira 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 tad-doża għal Pemetrexed Hospira (bħala terapija b'sustanza unika jew ikkombinata) u cisplatin - Newrotossiċità		
Grad CTC^a	Doża ta' Pemetrexed Hospira (mg/m²)	Doża għal 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 Nazżjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)		

It-trattament b'Pemetrexed Hospira għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent ikollu xi tossiċità ematoġiċa jew tossiċità li mhijiex ematoġiċa 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'għandux użu rilevanti f'mesoteljoma plewrali malinna u f'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli zġħar

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi: (Formula Standard ta' Cockcroft & Gault jew Metodu tat-tneħħija mis-serum ta' Tc99m-DPTA biex tiġi kkalkulata r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari):

Pemetrexed jiġi eliminat prinċipalment bla ebda modifikazzjoni permezz ta' tneħħija mill-kliewi. Fi studji klinici, 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 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

Pemetrexed Hospira hija għal użu għal ġol-vina. Pemetrexed Hospira għandha tingħata 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 Pemetrexed Hospira u għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni ta' Pemetrexed Hospira 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.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

Vaċċin tad-deni isfar fl-istess żmien (ara sezzjoni 4.5)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pemetrexed jista' jrażżan l-funzjoni tal-mudullun kif manifestat minn newtropsenja, tromboċitopenja u anemija (jew panċitopenja) (ara sezzjoni 4.8). Il-majelosoppressjoni normalment hija t-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 għal cikli sussegwenti huwa bbażat fuq l-għadd l-iktar baxx ta' ANC, fuq l-għadd tal-plejtlits u l-oghla tossiċità li mhijiex ematoloġika li tkun giet osservata fiċ-ċiklu ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

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

Ġew irrapportati 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-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 antinfjammatorji li mhumiex steroidi (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) bħal ibuprofen, u acetylsalicylic acid (> 1.3 g kuljum) minn jumejn qabel, dakinhar, u sa jumejn wara l-għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

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

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

L-effett fuq pemetrexed tal-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 il-kura b'pemetrexed wieħed jista' jikkunsidra li jneħħi l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju iżda jista' ma jkunx neċessarju.

Kienet osservata diżidratazzjoni gravi minhabba t-tossicità gastrointestinali kkawżata 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, ma kinux rappurtati ta' sikwit fi studji kliniċi b'pemetrexed, u dawn hafna drabi seħħew meta pemetrexed ingħata flimkien ma' sustanza ċitotossika oħra. Il-parti l-kbira tal-pazjenti b'dawn il-każijiet kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari li kienu jeżistu qabel ma bdiet il-kura (ara sezzjoni 4.8).

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

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu 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 astinenza. Minhabba li l-kura b'pemetrexed tista' tikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu l-kura.

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

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrappurtati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara l-kura 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 irrappurtati każijiet fejn reġġu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċeview ir-radjoterapija ġimgħat jew snin qabel.

Eċċipjenti

Kunjett wiehed ta' konċentrat ta' 4 mL fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Kunjett wiehed ta' konċentrat ta' 20 mL fih madwar 54 mg sodium, ekwivalenti għal 2.7% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Kunjett wiehed ta' konċentrat ta' 40 mL fih madwar 108 mg sodium, ekwivalenti għal 5.4% 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 jiġi eliminat prinċipalment bla ebda modifikazzjoni mill-kliewi permezz ta' tnixxija tubulari u fuq skala iżgħar permezz ta' filtrazzjoni glomerulari. Jekk jingħataw mediċini nefrotossiċi (eż. aminoglikosidi, diuretici li jaħdmu fuq il-liwja tubulari, komposti tal-platinu, cyclosporin) fl-istess żmien, dawn jistgħu jwasslu għal dewmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. L-użu ta' dawn il-mediċini flimkien ma' pemetrexed għandha ssir b'kawtela. Jekk ikunu neċessarji, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

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

F'pazjenti li jkollhom il-kliewi jaħdmu normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 mL/min), dozi għolja ta' mediċini antiinfjammatorji li mhumiex sterojdi (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 sa 79 mL/min) l-għoti ta' pemetrexed fl-istess żmien ma' NSAIDs (eż. ibuprofen) jew acetylsalicylic acid f'dozi għoljin għandu jiġi evitat minn jumejn qabel, dakinhar u sa jumejn wara l-għoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

Minhabba r-riskju akbar ta' trombozi f'pazjenti bil-kanċer, l-użu ta' kura antikoagulanti hija frekwenti. Minhabba l-varjabilità għolja bejn individwu u iehor tal-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 hemm bżonn ta' monitoraġġ tal-INR (International Normalised Ratio) aktar spiss, jekk ikun deċiż li l-pazjent għandu jingħatalu kura b'antikoagulanti orali.

Użu fl-istess żmien hu kontraindikata: il-vaċċin tad-deni l-isfar: riskju ta' mard vaċċinali ġeneralizzat li jwassal għall-mewt (ara sezzjoni 4.3).

Użu fl-istess żmien mhux rakkomandat: vaċċini hajjin attenwati (ħlief għal dak tad-deni l-isfar, fejn l-użu fl-istess żmien huwa kontraindikata): 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 inattiv 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

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'pemetrexed. Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Irġiel li huma maturi sesswalment għandhom jingħataw parir li m'għandhomx inisslu trabi waqt il-kura u sa 6 xhur wara. Huma rakkomandati miżuri ta' kontraċezzjoni jew ta' astinenza.

Tqala

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' pemetrexed f'nisa tqal, iżda pemetrexed bħal antimetaboliti oħra, huwa suspettat li jikkawża difetti serji kongenitali 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 jiġix eliminat fil-ħalib uman u wiehed ma jistax jeskludi li jkun hemm xi reazzjonijiet avversi fit-tarbija li tkun qed tredda'. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-terapija b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, kien irrapportat 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 irrapportati b'mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija u kemm jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropenja, lewkopenija, tromboċitopenja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidhru bħala anoressija, dardir, rimettar, dijarea, stitikezza, faringite, mukożite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, zieda f'aminotransferases, alopeċja, għeja, diżidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Każijiet li dehru b'mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella

It-tabella nru 4 tagħti lista ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina rrelevanti jekk il-kawża hi assoċjata ma' pemetrexed użat waħdu jew ma' cisplatin mill-istudji bażi rreġistrati (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN u PARAMOUNT) u mill-istudji ta' wara t-tqegħid fuq is-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA. Din hija l-konvenzjoni wżata għall-istima tal-frekwenza: komuni hafna: $\geq 1/10$; komuni: $\geq 1/100$ sa $< 1/10$; mhux komuni: $\geq 1/1000$ sa $< 1/100$; rari: $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$; rari hafna $< 1/10,000$ u mhijiex magħrufa (ma tistax tiġi stmata mir-rapporti ta' informazzjoni spontanja li hemm disponibbli).

Tabella 4. Il-frekwenza ta' kull grad ta' reazzjonijiet avversi rrelevanti mil-kawża mill-istudji bażi rreġistrati: JMEI (Pemetrexed kontra Docetaxel), JMDB (Pemetrexed u Cisplatin kontra Gemcitabine u Cisplatin), JMCH (Pemetrexed u Cisplatin kontra Cisplatin), JMEN u PARAMOUNT (Pemetrexed u l-Ahjar Assistenza għall-Kura kontra placebo u l-Ahjar Assistenza għall-Kura) u mill-istudji ta' wara t-tqegħid fuq is-suq.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermatit e	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tnaqqis fin-newtrofili/le wkoċiti/emo globina	Newtropenja bid-deni Tnaqqis fil-plejlits	Panċitopenja	Anemija emolitika kkawżata mis-sistema immunitarja stess		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Diżidrazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-toġhma Newropatija motorja Newropatija sensorjali Sturdament	Inċidenti ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoraġġija fil-kranju			
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Żieda fit-tixrid ta' dmugħ Keratokonguntivite sicca Edema fil-kappell tal-ghajn Mard fis-superfiċji tal-				

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
		għajn				
Disturbi fil-qalb		Infart mijokardijaku Arritmija	Angina Infart mijokardijaku Mard tal-arterja koronarja Arritmija supraventrikularja			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Embolizmu fil-pulmun Pnewmonite interstizzjali ^{b,d}			
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite Anoressija Remettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugħigh addominali	Emorraġija mir-rektum Emorraġija gastrointestinali Perforazzjoni intrestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-ALT (SGPT) Żieda fl-AST (SGOT)		Epatite		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx/deskwa mazzjoni	Iperpigmentazzjoni tal-ġilda Ħakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bl-imsiemer Epidermoliżi akkwiziżta bl-imsiemer Edema eritematika ^f Pseudoċellulite Dermatite Ekzema	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
					Prurigo	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Tnaqqis fit-tneħħija ta' kreatinina Żieda fil-kreatinina fid-demme ^c	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete nefroġenik a insipidus Nekrozi tubolari tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Deni Ugigh Edema Ugigh fis-sider Infjammazzjoni tal-mukoza				
Investigazzjonijiet		Żieda fil-livelli ta' gamma-glutamyltransferase				
Korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofagite bir-radjazzjoni Pulmonite bir-radjazzjoni	Fenomenu tar-recall tar-radjazzjoni		

^a bi jew mingħajr newtropsenja

^b xi kultant fatali

^c xi kultant waslu għal nekrozi fl-estremittajiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e meta ngħata flimkien ma' cisplatin

^f prinċiparjament fir-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi ta' doża eċċessiva li ġew irrapportati jinkludu: newtropsenja, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polinewropatija sensitiva, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppresjoni tal-mudullun kif jixhdu n-newtropsenja, it-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk, jista' jkun hemm infezzjoni kemm bid-deni jew mingħajr deni, dijarea, u/jew mukożite. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taħt osservazzjoni u jitteħdihom l-għadd tad-demme u għandhom jirċievu terapija ta' support kif xieraq. Fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' pemetrexed għandu jiġi kunsidrat l-użu ta' calcium folinate/folinic acid.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, analoġu ta' folic acid. Kodiċi ATC: L01BA04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pemetrexed hija sustanza antifolatika, antikanċeroġenika b'izjed minn objettiv wiehed. Jahdem billi jfixkel proċessi metabolici kruċjali li jiddependu mill-folate u li huma essenzjali għar-replikazzjoni taċ-ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġixxi 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-folate 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' folate ridott u proteina fil-membrana li jehel magħha l-folate. 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 filfatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-konċentrazzjoni u sseħħ f'ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f'tessuti normali. Ġewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom half-life itwal li jwassal biex l-azzjoni tal-medicina fiċ-ċelluli malinni ddum aktar.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott medicinali ta' referenza li fih pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet li għalihom hija awtorizzata (ara sezzjoni 4.2, għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Effikaċja klinika

Mesoteljoma:

EMPHACIS, studju każwali, multicentrali, ta' fażi 3, single-blind, 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 ntgħażlu b'mod każwali għal fergħa ta' kura fejn ingħatat il-medicina taht studju (magħżula b'mod każwali u kkurati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċewew folic acid u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taht studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-riżultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taht:

Tabella 5. Effikaċja ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra cisplatin f'mesoteljoma plewratika malinna

Parametru ta' effikaċja	Pazjenti magħżula b'mod każwali u trattati		Pazjenti mogħtija supplimenti 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 <i>p</i> -value ^{a*}	0.020		0.051	
Żmien medjan fil-progress tat-tumur (xhur) (95% CI)	5.7 (4.9-6.5)	3.9 (2.8-4.4)	6.1 (5.3-7.0)	3.9 (2.8-4.5)
Log rank <i>p</i> -value ^{a*}	0.001		0.008	
Falliment fil-hin għat-	4.5	2.7	4.7	2.7

Parametru ta' effikaċja	Pazjenti magħżula b'mod każwali u trattati		Pazjenti mogħtija supplimenti tul it-terapija kollha	
	Pemetrexed / Cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed / Cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
trattament (Time to treatment failure) (xhur) (95% CI)	(3.9-4.9)	(2.1-2.9)	(4.3-5.6)	(2.2-3.1)
Log rank <i>p</i> -value ^{a*}	0.001		0.001	
Ir-rata ta' rispons globali ^{b**} (95% CI)	41.3% (34.8-48.1)	16.7% (12.0-22.2)	45.5% (37.8-53.4)	19.6% (13.8-26.6)
Fisher's exact <i>p</i> -value ^{a*}	<0.001		<0.001	
Taqsis: CI = Intervall ta' kunfidenza (confidence interval). ^{a*} <i>p</i> -value jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ fergħat. ^{b**} Fil-fergħa ta' pemetrexed / cisplatin, każwali u trattati (N=225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N=167).				

Titjib statistikament sinifikanti fis-sintomi klinikament rilevanti (uġiġh u qtuġh ta' nifs) assoċjati ma' mesoteljoma plewrali malinna kien dimonstrat fil-fergħa ta' pemetrexed/cisplatin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-fergħa ta' cisplatin waħdu (218-il pazjent) permezz tal-Lung Cancer Symptom Scale. Differenzi statistikament sinifikanti kienu osservati wkoll fit-testijiet tal-funzjoni tal-pulmun. Is-separazzjoni bejn iż-żewġ fergħat ta' kura seħhet 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 kkurati b'pemetrexed waħdu. Bħala medicina wehidha pemetrexed kienet studjata, f'64 pazjent b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, f'doża ta' 500mg/m². Il-rata ta' rispons globali kienet ta' 14.1%.

NSCLC, it-tieni linja ta' kura:

Studju multiċentriku, każwali ta' Fazi 3, bit-tikketta tingħaraf, b'pemetrexed kontra docetaxel f'pazjenti b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku wara kimoterapija preċedenti, wera żminijiet medjani ta' sopravivenza ta' 8.3 xhur f'pazjenti kkurati b'pemetrexed (Popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Jiġu Kkurati (ITT), 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 is-sopravivenza totali wriet id-differenzi ta' pemetrexed kontra docetaxel għal kull tip ta' istoloġija minbarra l-istoloġiji li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu tat-tip skwamużi (N=399, 9.3 kontra 8.0 xhur, HR aġġustat = 0.78; 95% CI = 0.61-1.00, p = 0.047) u istoloġija ta' karcinoma b'tip ta' ċellula skwamuża (NN=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 b'kontrolli u każwali ta' Fazi 3, tissuġġerixxi li l-informazzjoni dwar l-effikaċja (sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni) għal pemetrexed hija simili bejn il-pazjenti li kienu ġew ikkurati qabel b'docetaxel (N=41) u pazjenti li ma rċevewx kura b'docetaxel qabel (NN=540).

Tabella 6. Effikaċja ta' pemetrexed vs docetaxel f'popolazzjoni ta' NSCLC – 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	(0.82-1.20)	

	Pemetrexed	Docetaxel
• Il-valur p (HR) mhux ta' inferjorità	0.226	
Sopravivenza minghajr progressjoni (xhur)	(N = 283)	(N = 288)
• Medjan	2.9	2.9
• HR (95% CI)	0.97 (0.82-1.16)	
Żmien sal-falliment tal-kura (TTTF - xhur)	(N = 283)	(N = 288)
• Medjan	2.3	2.1
• HR (95% CI)	0.84 (0.71-0.997)	
Rispons (n: eliġibbli 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
Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' riskju; ITT = intenzjoni li tittratta; N = daqs tal-popolazzjoni kollha.		

NSCLC, It-trattament tal-ewwel preferenza

Studju każwali u multicentriku ta' Fażi 3, bit-tikketta tingharaf, 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) laħaq il-punt aħhari primarju u wera effikaċja klinika simili għal gemcitabine flimkien ma' cisplatin (ITT NN=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 stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1.

L-analiżi tal-effikaċja primarja kienet ibbażata fuq il-popolazzjoni ITT. Ġew evalwati wkoll l-analiżi ta' sensitività ta' punti aħharin ta' effikaċja primarja fil-popolazzjoni Kwalifikata b'Protokoll (Protocol Qualified, PQ). L-analiżi tal-effikaċja fil-popolazzjoni PQ huma konsistenti mal-analiżi fil-popolazzjoni ITT u jikkonfermaw li AC mhumiex inferjuri għal GC.

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

L-analiżi tal-impatt tal-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza globali wriet differenzi klinikament rilevanti fis-sopravivenza skont l-istoloġija, ara t-tabella hawn taht.

Tabella 7. L-effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin kontra gencitabine + cisplatin bhala kura tal-ewwel preferenza f'kanċer mhux b'ċelluli żgħar – Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi

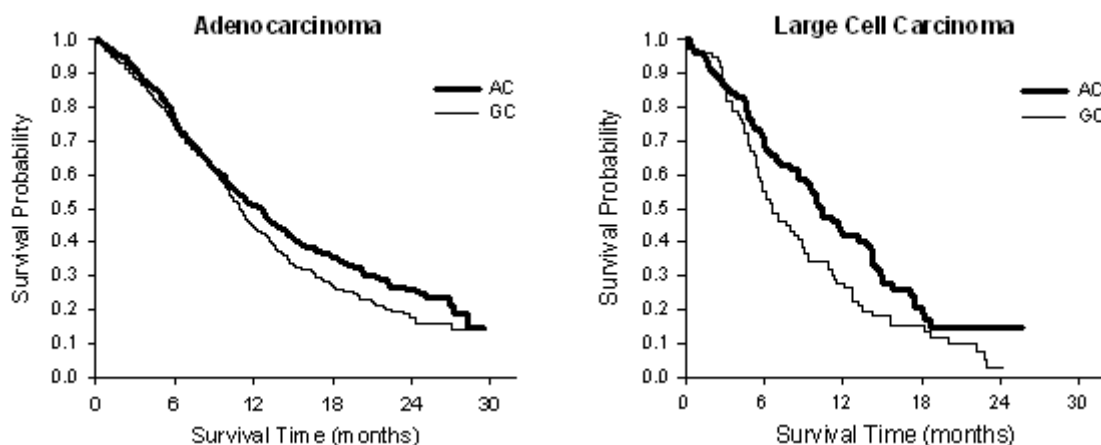
Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI)				Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur p ta' Superjorità
	Pemetrexed + Cisplatin		Gemcitabine + Cisplatin			
Popolazzjoni ITT (N = 1725)	10.3 (9.8 – 11.2)	N = 862	10.3 (9.6 – 10.9)	N = 863	0.94 ^a (0.84 – 1.05)	0.259
Adenokarcinom a (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

Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI)				Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur p ta' Superjorità
	Pemetrexed + Cisplatin		Gemcitabine + Cisplatin			
Ċellula tat-tip skwamuża (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

Taqsiriet: CI = confidence interval; ITT = intenzjoni li tikkura; N = daqs tal-popolazzjoni kollha.

^a Statistikament sinjifikanti biex ma tkunx inferjuri, bl-intervall ta' kunfidenza għal HR kollu kemm hu hafna taħt il-marġni ta' 1.17645 li turi li m'hemmx inferjorità ($p < 0.001$).

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 tal-istoloġija.

Pazjenti kkurati bi pemetrexed u cisplatin kellhom bżonn ta' anqas trasfużjonijiet (16.4% kontra 28.9%, $p < 0.001$), trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demem (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' eritropoietin/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 multiċentriku, każwali u double-blind bi placebo bħala kontroll ta' Fazi 3, (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' manteniment bi pemetrexed flimkien mal-aħjar kura ta' sostenn (AKS) ($n = 441$) ma' dik ta' placebo flimkien ma' AKS ($n = 222$) f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (non-small cell lung cancer, NSCLC) lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV) u li ma għamilx progress wara 4 ċikli ta' kura preferenzjali doppja (doublet) li kien fiha cisplatin jew carboplatin flimkien ma' gemcitabine, paclitaxel jew docetaxel. Kura doppja tal-ewwel preferenza li kien fiha pemetrexed ma kinitx inkluża. Il-pazjenti kollha inklużi f'dan l-istudju kellhom stat ta' prestazzjoni 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' trattament. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 5 ċikli ta' kura 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' kura bi pemetrexed.

L-istudju lahaq punt aħhari 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-radjoġrafi tal-pazjenti konfermat ir-rizultati tal-evalwazzjoni tal-investigatur dwar il-

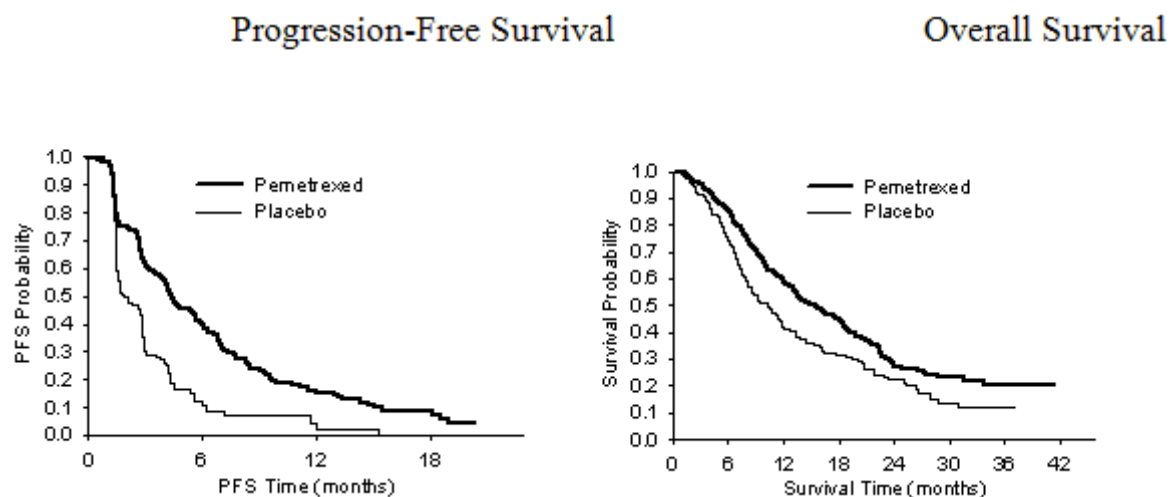
PFS. Il-medjan tal-OS tal-popolazzjoni ingenerali (N= 663) kien ta' 13.4 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 10.6 xhur għall-fergħa tal-placebo, hazard ratio= 0.79 (95 % CI = 0.65 - 0.95, p = 0.01192).

Konsistenti ma' studji ohra ta' pemetrexed, f'JMEN giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istologija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra daww fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamużi (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= 00001. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra daww fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamużi (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 dwaw fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamużi 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'istologija ta' ċelluli skwamużi ma jindikaw ebda vantaġġ ta' pemetrexed fuq placebo.

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

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



PARAMOUNT

Studju każwali, double-blind, multicentriku, bi placebo bħala kontroll ta' Fażi 3 (PARAMOUNT), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura 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), hlief meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip skwamużi u li ma wrew ebda progress wara 4 ċikli ta' kura primarja doppja ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew il-kura bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod każwali biex jieħdu kura ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod każwali, 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 każwali ġew magħżula biex jirċievu l-kura ta' manteniment irid 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 u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod każwali rċievew il-kura ta' manteniment sakemm kien hemm avvanz fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà ġew imkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod każwali wara li l-kura primarja (inizjali) kienet

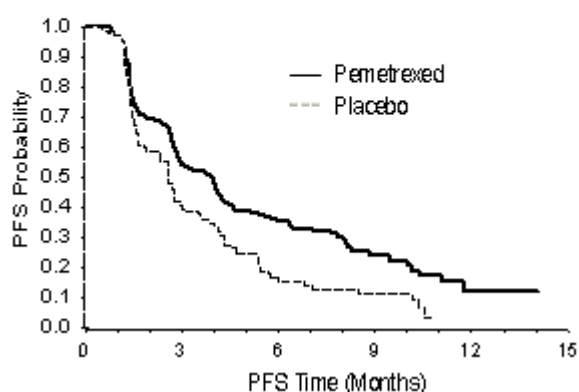
kompluta. Pazjenti rċevew medjan ta' 4 ċikli ta' kura ta' manteniment bi pemetrexed u 4 ċikli ta' plaċebo. Total ta' 169 pazjent (47.1 %) spicċaw ≥ 6 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed, li jirrapprezentaw għallinqas 10 ċikli shaħ ta' pemetrexed.

L-istudju laħaq il-punt aħhari primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed meta mqabbel mal-fergħa tal-plaċebo (N=472, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti; medjan ta' 3.9 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-radjografi tal-pazjenti konferma r-riżultati tal-investigatur dwar l-evalwazzjoni tal-PFS. Għal dawk il-pazjenti magħżula b'mod każwali, kif imkejjel mill-bidu tal-kura primarja inizjali bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin, il-medjan tal-PFS evalwat mill-investigatur kien ta' 6.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 5.6 xhur għall-fergħa tal-plaċebo (hazard ratio = 0.59 95% CI = 0.47-0.74).

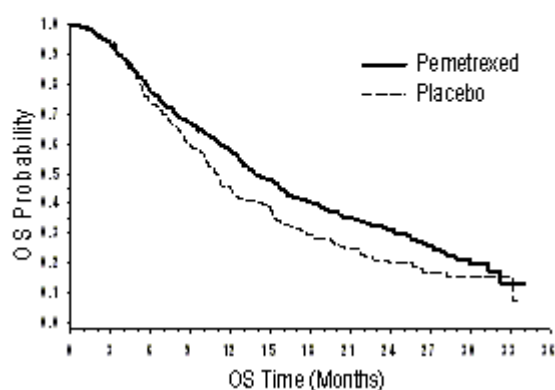
Wara li bdiet il-kura bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), il-kura bi pemetrexed kienet statistikament superjuri għal plaċebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95%CI=0.64-0.96, p=0.0195). Fil-hin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti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

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

Progression Free Survival



Overall Survival



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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhoti ta' pemetrexed bħala medicina weħidha, 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-kancer 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-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 li OAT3 (organic anion transporter) inixxi lil pemetrexed.

It-tneħħija sistemika totali ta' pemetrexed hija ta' 91.8 mL/min u l-half-life tal-eliminazzjoni mill-plażma hija ta' 3.5 sigħat f' pazjenti b' funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-kreatinina ta' 90 mL/min). Il-varjabilità fit-tneħħija bejn il-pazjenti hija moderata f' percentwali ta' 19.3 %. L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' pemetrexed jiżdedu proporzjonalment mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f' diversi ċikli ta' kura.

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 skelettriċi ma kinitx kompluta l-ossifikazzjoni, u cleft palate.

L-għoti ta' pemetrexed lill-ġrieden maskili rriżulta f' tossiċità fis-sistema riproduttiva, ikkaratterizzata 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 tal-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 Ċiniż kif ukoll fit-test Ames. Fl-istudju mikronuklejiku *in vivo* li sar fil-ġurdien, deher li pemetrexed huwa klastogeniku.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Monothio glycerol
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

Sentejn

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' pemetrexed giet pruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna 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 trasparenti, b'kisja ta' silicjon dioxide ta' tip I minn ġewwa, b'tapp tal-lasktu tal-bromobutyl u sigill tal-aluminium b'għatu tal-plastik tat-tip 'flip-off'. Il-kunjetti jistgħu jkunu protetti bi sleeves tal-ONCO-TAIN.

Kunjett wiehed fih koncentrat ta' 4 mL, 20 mL jew 40 mL.

Daqsijiet tal-pakkett

1 x kunjett ta' 4 mL (100 mg/4 mL)

1 x kunjett ta' 20 mL (500 mg/20 mL)

1 x kunjett ta' 40 mL (1,000 mg/40 mL)

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

1. Uża teknika aseptika matul id-dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-għoti ta' infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Hospira li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-għoti tal-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Il-volum xieraq ta' koncentrat ta' pemetrexed irid jiġi dilwit sa 100 mL b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, mingħajr preżervattiv, u jingħata bhala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
4. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-għoti u boroż tal-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin.
5. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali parenterali jridu jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
6. 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 ta' kontra l-kanċer 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 mar-riti mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhuwiex vesikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-estravazzjoni ta'

pemetrexed. Ġew irrapportati xi każijiet ta' estravażjoni ta' pemetrexed, li ma ġewx meqjusa bhala serji mill-investigatur. L-estraważjoni għandha tiġi kontrollata permezz tal-prattika lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhumiex visikanti.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/15/1057/004
EU/1/15/1057/005
EU/1/15/1057/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Novembru 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 10 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 <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ir-Renju Unit

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul 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 jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra tal-100 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Hospira 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

pemetrexed

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett wiehed

ONCO-TAIN

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u dilwazzjoni

Irrikostitwixxi u ddilwa qabel ma tuża.

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett ta' tagħrif għad-data ta' skadenza tal-prodott rikostitwit

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Armi l-kontenut mhux użat kif adattat.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/15/1057/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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 tal-100 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJ GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Hospira 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
pemetrexed
Biex jinghata ġol-vini biss

2. METODI TA' KIF GHANDU JINGHATA

Irrikostitwixxi u ddilwa qabel tuża.

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 tal-500 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Hospira 500 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

pemetrexed

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

Kunjett wiehed

ONCO-TAIN

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u dilwazzjoni

Irrikostitwixxi u ddilwa qabel ma tuża

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett ta' tagħrif għad-data ta' skadenza tal-prodott rikostitwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Armi l-kontenut mhux użat kif adattat.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/15/1057/002

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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 tal-500 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJ GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Hospira 500 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
pemetrexed
Biex jinghata ġol-vini biss

2. METODI TA' KIF GHANDU JINGHATA

Irrikostitwixxi u ddilwa qabel tuża.

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra tal-1000 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Hospira 1000 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

pemetrexed

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

Kull kunjett fih 1000 mg pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett wiehed

ONCO-TAIN

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u dilwazzjoni

Irrikostitwixxi u ddilwa qabel ma tuża.

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett ta' tagħrif għad-data ta' skadenza tal-prodott rikostitwit

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Armi l-kontenut mhux użat kif adattat.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/15/1057/003

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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 tal-1000 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJ GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Hospira 1000 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
pemetrexed
Biex jinghata ġol-vini biss

2. METODI TA' KIF GHANDU JINGHATA

Irrikostitwixxi u ddilwa qabel tuża.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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

1000 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Hospira 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

mL wiehed fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 25 mg ta' pemetrexed.

Kunnett wiehed ta' 4 mL fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 100 mg ta' pemetrexed.
Kunnett wiehed ta' 20 mL fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 500 mg ta' pemetrexed.
Kunnett wiehed ta' 40 mL fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 1,000 mg ta' pemetrexed.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: monothioglycerol, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet (għal aktar informazzjoni
ara l-fuljett ta' tagħrif)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
100 mg/4 mL
500 mg/20 mL
1,000 mg/40 mL

Kunnett wiehed

ONCO-TAIN

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għal ġol-vini. Iddilwixxi qabel l-użu.
Biex jintuża darba biss.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/15/1057/004 kunjett ta' 100 mg/4 mL
EU/1/15/1057/005 kunjett ta' 500 mg/20 mL
EU/1/15/1057/006 kunjett ta' 1,000 mg/40 mL

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Hospira 25 mg/mL konċentrat sterili
pemetrexed
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Iddilwixxi qabel l-użu

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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

100 mg/4 mL
500 mg/20 mL
1,000 mg/40 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Pemetrexed Hospira 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed Hospira 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed Hospira 1,000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiegħu 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, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Pemetrexed Hospira u għalxiex jintuża

Pemetrexed Hospira hija medicina li tintuża fil-kura tal-kanċer.

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

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

Pemetrexed Hospira 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.

Pemetrexed Hospira 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 Pemetrexed Hospira

Tużax Pemetrexed Hospira

- jekk inti allergiku għal canagliflozin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk qiegħda tredda', trid twaqqaf it-treddiġh waqt il-kura bi pemetrexed.
- jekk hadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tiegħu tilqima kontra d-deni l-isfar.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Jekk bħalissa għandek jew fil-passat kellek xi problemi fil-kliwi, kellem lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar fl-isptar għaliex jista' jkun li ma tkunx tista' tiegħu Pemetrexed Hospira.

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

Jekk kellek jew se jkollok kura permezz tar-radjazzjoni, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax meta tiegħu Pemetrexed Hospira 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 Pemetrexed Hospira

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

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

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fi tfal jew adolexxenti peress li m'hemmx esperjenza dwar l-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il-sena.

Medicini ohra u Pemetrexed Hospira

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

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

Tqala, treddiġh u fertilità

Tqala

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

Treddiġh

Jekk qegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt il-kura bi pemetrexed.

Fertilità

L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 6 xhur wara l-kura bi pemetrexed u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura bi pemetrexed 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 mingħand it-tabib tiegħek jew l-ispizjar tiegħek. Jista' jkun li tkun trid tiegħu parir dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda l-kura.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen bi Pemetrexed Hospira. Oqgħod attent meta ssuq jew thaddem magni.

Pemetrexed Hospira fih is-sodju

Pemetrexed Hospira 100 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol (23 mg) ta' sodju jigiġifieri huwa essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

Pemetrexed Hospira 500 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

Din il-medicina fiha 54 mg ta' sodju (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 2.7% tal-ammont total ta' sodju li huwa rakkomandat li jittiehed kuljum mill-adulti.

Pemetrexed Hospira 1000 mg trab għal konċentrat għall-infużjoni

Din il-medicina fiha 108 mg ta' sodju (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 5.4% tal-ammont total ta' sodju li huwa rakkomandat li jittiehed kuljum mill-adulti.

3. Kif għandek tuża Pemetrexed Hospira

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

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

Meta tuża Pemetrexed Hospira flimkien ma' cisplatin:

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

Ġeneralment l-infużjoni tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra:

Kortikosteroidi: it-tabib tiegħek jordnalek pilloli tal-isteroidi (ekwivalenti għal 4 milligrammi ta' dexamethasone darbtejn kuljum) li jkollok bżonn tiehu l-ġurnata ta' qabel, dakinhar u l-ġurnata ta' wara l-kura bi Pemetrexed Hospira. Din il-medicina tingħatalek sabiex titnaqqas il-frekwenza u s-severità ta' reazzjonijiet fil-ġilda li jista' jkollok waqt il-kura tiegħek kontra l-kanċer.

Supplimentazzjoni b'vitamini: it-tabib tiegħek ser jordnalek folic acid (vitamina) orali jew xi prodott multivitaminiku li fih folic acid (350 sa 1000 mikrogramma) li trid tiehu darba kuljum waqt it-trattament b'Pemetrexed Hospira. Trid tiehu mill-inqas 5 doži matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' Pemetrexed Hospira. Trid tkompli tiehu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Pemetrexed Hospira. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B₁₂ (1,000 mikrogramma) fil-ġimgħa ta' qabel li tingħata Pemetrexed Hospira u mbagħad madwar kull 9 ġimgħat (li jikkorrispondu għal 3 korsijiet ta' kura bi Pemetrexed Hospira). Il-vitamina B₁₂ u folic acid jingħatawlek sabiex jitnaqqsu l-effetti tossiċi possibbli tal-kura kontra l-kanċer.

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

4. Effetti sekundarji possibbli

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

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

- Deni jew infezzjoni (komuni): jekk għandek temperatura ta' 38°C jew aktar, għarqan jew għandek sinjali oħra ta' infezzjoni (peress li jista' jkollok ċelluli bojod tad-demmm inqas min-normal, li huwa komuni hafna). L-infezzjoni (sepsis) tista' tkun serja u tista' twassal għall-mewt.
- Jekk tibda thoss uġiġh f'sidrek (komuni) jew ikollok il-qalb tħabbat b'rata mgħaġġla (mhux komuni).
- Jekk thoss uġiġh, ħmura, nefħa jew ġrieħi f'ħalqek (komuni hafna).
- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni hafna) / sensazzjoni ta' hruq jew tingiz (komuni), jew deni (komuni). B'mod rari, ir-reazzjonijiet tal-ġilda jistgħu jkunu serji u jwasslu għall-mewt. Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek jekk ikollok raxx sever jew ħakk jew jkollok hafna nafet (Is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekrolizi epidermali tossika).
- Jekk thossok għajjen f'daqqa waħda, thossok li ġej xi hass ħazin, tispicċa bla nifs faċilment, jew jekk tidher pallidu (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni hafna).
- Jekk ikollok telf ta' demm mill-ħanek, mill-imnieher jew mill-ħalq jew telf ta' demm li ma jistax jieqaf, awrina li għandha kulur ħamrani jew jagħti fir-roża, ikollok tbenġil li mhux mistenni (peress li jista' jkollok inqas plejtlits fid-demmm min-normal, li huwa komuni hafna).
- 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 bi pemetrexed jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10)

Infezzjoni

Faringite (uġiġh fil-grizmejn)

Numru baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda)

Ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm

Livell baxx ta' emoglobina (anemija)

Uġiġh, ħmura, nefħa u ġrieħi f'ħalqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Tqaxxir fil-ġilda

Kliewi: testijiet tad-demmm anormali

Gheja (hedla)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

Infezzjoni fid-demmm

Deni b'livell baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda)

Għadd baxx ta' plejtlits

Reazzjoni allergika

Telf ta' fluwidi tal-ġisem

Tibdil fit-togħma

Ħsara fin-nervituri motorji li jistgħu jikkawżaw dgħjufija fil-muskoli u atrofiya (ħela) primarjament fid-dirgħajn u fir-riglejn

Ħsara fin-nervituri sensorjali li jistgħu jikkawżaw telf ta' sensazzjoni, sensazzjoni ta' hruq u li thossok żbilanċjat meta timxi

Sturdament

Konguntivite (il-membrana li tgħatti il-kappell tal-ghajn) infjammata
Għajnejn xotti
Għajnejn idemmgħu
Konguntiva (il-kappell tal-ghajn) xotta jew kornea (il-parti trasparenti quddiem il-habba u l-pupilla)
xotta
Infjammazzjoni tal-kappell tal-ghajn
Disturbi fl-ghajn bħal nixfa, tiċrit, u/jew uġiġħ
Insuffiċjenza kardijaka (kundizzjoni li taffetwa l-qawwa tal-ippumpjar tal-muskoli tal-qalb)
Taħbit tal-qalb irregolari
Indiġestjoni
Stitikezza
Uġiġħ fl-addome
Fwied: testijiet tad-demem anormali
Żieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda
Ħakk fil-ġilda
Raxx tal-ġilda fejn l-imfafet ikunu tondi
Telf tax-xahar
Ħorriqija
Jieqfu jaħdmu l-kliewi
Insuffiċjenza tal-kliewi
Deni
Uġiġħ
Eċċess ta' fluwidi fit-tessuti tal-ġisem li jikkawżaw nefha
Uġiġħ fis-sider
Infjammazzjoni u ulċerazzjoni fil-mukoża tal-musrana

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

Għadd baxx taċ-ċelluli bojod, taċ-ċelluli ħomor u tal-plejtlits
Puplesija
Tip ta' puplesija fejn timblokka arterja lejn il-moħħ
Emorraġija fil-kranju
Anġina (uġiġħ fis-sider minħabba nuqqas ta' aċċess ta' demm lejn il-qalb)
Attakk tal-qalb
Tidjiq jew imblukkar tal-arterji tad-demem koronarji
Taħbit tal-qalb b'rata anormali
Nuqqas ta' distribuzzjoni tad-demem għad-dirgħajn u r-riġlejn
Blukagġ tal-arterji pulmonarji
Infjammazzjoni tal-inforra tal-pulmuni b'problemi biex tieħu n-nifs
Demm aħmar jgħajjat fl-ippurgar
Emorraġija fil-passaġġ gastrointestinali
Tiċrit fil-musrana
Infjammazzjoni tar-rita tal-esofagu (passaġġ tal-ikel)
Infjammazzjoni tar-rita tal-musrana l-kbira u li fl-istess ħin jista' jkun hemm ukoll fsada intestinali jew
rettali (din ġrat biss bis-cisplatin)
Infjammazzjoni, edema, eritema, u erożjoni tal-mukosi tal-esofagu kkawżat minn terapija ta'
radjazzjoni
Infjammazzjoni tal-pulmun ikkawżat minn terapija ta' radjazzjoni

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1,000)

Qirda ta' ċelluli ħomor
Xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa)
Kundizzjoni inflammatorja fil-fwied
Ħmura fil-ġilda
Jerga' jidher l-effett tar-radjazzjoni (raxx tal-ġilda bħal meta tinħaraq b'mod sever minħabba tixmix
żejjed)

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10,000)

Infezzjoni tal-ġilda u tat-tessut artab

Kundizzjoni ta' Stevens-Johnson (reazzjoni fil-ġilda u membrani mukuži li tista' tipperikola l-ħajja)

Nekrozi epidermali tossika (reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tipperikola l-ħajja)

Disturbi awtoimmunitarji li jirriżultaw f'raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riglejn, id-dirghajn, u l-addome

Fragiltà tal-ġilda, nfafet u erożjonijiet u ċikatriċi tal-ġilda

Ħmura, uġiġħ, u nefħa tar-riglejn

Infjamazzjoni tal-ġilda u tax-xaħam ta' taħt il-ġilda (psewdoċellulite)

Infjamazzjoni tal-ġilda (dermatite)

Ġilda li tinfjamma, tħokk, tihmar, tinqasam, u ssir ħarxa

Tikek li jikkawżaw hafna ħakk

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

Tip ta' dijabete kkawżata minn patoloġija tal-kliewi

Disturbi fil-kliewi li jinvolvi mewt ta' ċelluli epitiljali tubulari li jiffurmaw it-tubi tal-kliewi

Jista' jkollok xi wieħed minn dawn is-sintomi u / jew kundizzjonijiet. Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr meta tibda tesperjenza xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Jekk inti mħasseb dwar xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux 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 Pemetrexed Hospira

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-folja tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Soluzzjonijiet Rikostitwiti u ta' Infużjoni : Il-prodott għandu jintuża immedjatement. Meta ppreparati kif support, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed, giet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' frigġ (2°C sa 8°C).

Is-soluzzjoni rikostitwita hija ċara u tvarja fil-kulur minn mingħajr kulur għal safra jew hadra-safranja mingħajr ma taffettwa b'mod avvers il-kwalità tal-prodott. Medicini parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw. Jekk jinstab il-frac, m'għandekx tagħti.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pemetrexed Hospira

Is-sustanza attiva hija pemetrexed.

Pemetrexed Hospira 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni: Kull kunjett fih 100 milligramma ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Pemetrexed Hospira 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni: Kull kunjett fih 500 milligramma ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Pemetrexed Hospira 1,000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni: Kull kunjett fih 1,000 milligramma ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

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

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), hydrochloric acid (għal aġġustament ta' pH) u sodium hydroxide (għal aġġustament ta' pH). Irreferi għas-sezzjoni 2, "Pemetrexed Hospira fih is-sodju".

Kif jidher Pemetrexed Hospira u l-kontenut tal-pakkett

Pemetrexed Hospira huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ġo kunjett tal-ħġieg. Huwa trab lijofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar ħadrani.

Kull pakkett fih kunjett wiehed ta' 100 mg, 500 mg jew 1,000 mg pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifatturi

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ir-Renju Unit

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

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

BE
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'Awwissu 2020

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

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

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

Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi

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

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

3. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 100 mg b'4.2 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preżervattiv, li jirriżulta f' soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

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

Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 1,000 mg b'40 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preżervattiv, li jirriżulta f' soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

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

4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100 ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.

5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ghoti u boroż tal-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u b' inforra tal-polyolefin. Pemetrexed mhux kompatibbli ma' diluwent li fihom il-kalċju, li jinkludu l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.

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

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

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed għandhom isiru b' attenzjoni kif isir b' sustanzi oħra kontra l-kanċer u potenzjalment tossiċi. Hu rakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mar-riti 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 bhala serji mill-investigatur. L-estraważjoni għandha tiġi kontrollata permezz tal-prattika lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhumiex visikanti.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Pemetrexed Hospira 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni pemetrexed

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Pemetrexed Hospira u għalxiex jintuża

Pemetrexed Hospira hija mediċina li tintuża fil-kura tal-kanċer.

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

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

Pemetrexed Hospira 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.

Pemetrexed Hospira 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 Pemetrexed Hospira

Tużax Pemetrexed Hospira

- jekk inti allergiku għal pemetrexed jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk qiegħda tredda', trid twaqqaf it-treddiġh waqt il-kura bi pemetrexed.
- jekk ħadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tieħu tilqima kontra d-deni l-isfar.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Jekk bħalissa 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' tieħu Pemetrexed Hospira.

Qabel kull infużjoni ser jitteħdulek kampjuni tad-demem tiegħek biex jiġi evalwat jekk għandekx funzjoni suffiċjenti tal-kliewi u tal-fwied u jekk għandekx biżżejjed ċelluli tad-demem biex tingħata

Pemetrexed Hospira. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidde id-doża jew jistenna fit ieħor biex jagħtik il-kura skont il-kundizzjoni ġenerali tiegħek u jekk l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek ikun baxx wisq. Jekk tkun qed tingħata cisplatin ukoll, it-tabib tiegħek ser jara li tkun idratat 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 tieħu Pemetrexed Hospira jista' jkollok reazzjoni għar-radjazzjoni kmieni jew aktar tard fil-kura.

Jekk dan l-aħħar hadt xi tilqim, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax hemm il-possibbiltà li dan jikkawża xi effetti ħziena meta tieħu Pemetrexed Hospira.

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

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

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fi tfal jew adolexxenti peress li m'hemmx esperjenza dwar l- użu fit- tfal u adolexxenti taħt it-18-il-sena.

Mediċini oħra u Pemetrexed Hospira

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

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

Tqala

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

Treddigh

Jekk qegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura bi pemetrexed.

Fertilità

L-irġiel għandhom jingħataw parir li m'għandhomx inisslu trabi matul u sa 6 xhur wara l-kura bi pemetrexed u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura bi pemetrexed u sa 6 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt il-kura jew fis-sitt xhur ta' wara li tkun hadt il-kura, hu parir mingħand it-tabib tiegħek 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 bi Pemetrexed Hospira. Oqgħod attent meta ssuq jew thaddem magni.

Pemetrexed Hospira fih is-sodium

Kunnett wiehed ta' 4 mL fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Kunnett wiehed ta' 20 mL fih madwar 54 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel). Dan huwa ekwivalenti għal 2.7% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Kunnett wiehed ta' konċentrat ta' 40 mL fih madwar 108 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel). Dan huwa ekwivalenti għal 5.4% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif għandek tuża Pemetrexed Hospira

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

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

Meta tuża Pemetrexed Hospira flimkien ma' cisplatin:

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

Ġeneralment l-infużjoni tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra:

Kortikosteroidi: it-tabib tiegħek jordnalek pilloli tal-isteroidi (ekwivalenti għal 4 milligrammi ta' dexamethasone darbtejn kuljum) li jkollok bżonn tieħu l-ġurnata ta' qabel, dakinhar u l-ġurnata ta' wara l-kura bi Pemetrexed Hospira. 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 ser jordnalek folic acid (vitamina) orali jew xi prodott multivitaminiku li fih folic acid (350 sa 1,000 mikrogramma) li trid tieħu darba kuljum waqt it-trattament b'Pemetrexed Hospira. Trid tieħu mill-inqas 5 dozi matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' Pemetrexed Hospira. Trid tkompli tieħu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Pemetrexed Hospira. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B₁₂ (1,000 mikrogramma) fil-ġimgħa ta' qabel li tingħata Pemetrexed Hospira u mbagħad madwar kull 9 ġimgħat (li jikkorrispondu għal 3 korsijiet ta' kura bi Pemetrexed Hospira). 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 jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

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

Effetti sekondarji bi pemetrexed jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10)

Infezzjoni

Faringite (uġiġh fil-grizmejn)

Numru baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda)

Ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm

Livell baxx ta' emoglobina (anemija)

Uġiġh, ħmura, nefħa u griċħi f'ħalqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Tqaxxir fil-ġilda

Kliewi: testijiet tad-demm anormali

Gheja (hedla)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

Infezzjoni fid-demm

Deni b'livell baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda)

Għadd baxx ta' plejtlits

Reazzjoni allergika

Telf ta' fluwidi tal-ġisem

Tibdil fit-togħma

Ĥsara fin-nervituri motorji li jistgħu jikkawżaw dgħjufija fil-muskoli u atrofiya (hela) primarjament fid-dirgħajn u fir-riglejn

Ĥsara fin-nervituri sensorjali li jistgħu jikkawżaw telf ta' sensazzjoni, sensazzjoni ta' hruq u li thossok żbilanċjat meta timxi

Sturdament

Konguntivite (il-membrana li tgħatti l-kappell tal-ġhajjn) infjammata

Għajnejn xotti

Għajnejn idemmġħu

Konguntiva (il-kappell tal-ġhajjn) xotta jew kornea (il-parti trasparenti quddiem il-ħabba u l-pupilla) xotta

Infjammazzjoni tal-kappell tal-ġhajjn

Disturbi fl-ġhajjn bħal nixfa, tiċrit, u/jew uġiġh

Insuffiċenza kardijaka (kundizzjoni li taffetwa l-qawwa tal-ippumpjar tal-muskoli tal-qalb)

Taħbit tal-qalb irregolari
Indiġestjoni
Stitikezza
Uġiġh fl-addome
Fwied: testijiet tad-demmm anormali
Żieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda
Ħakk fil-ġilda
Raxx tal-ġilda fejn l-imfafet ikunu tondi
Telf tax-xaġhar
Ħorriqija
Jieqfu jaħdmu l-kliewi
Insuffiċjenza tal-kliewi
Deni
Uġiġh
Eċċess ta' fluwidi fit-tessuti tal-ġisem li jikkawżaw nefha
Uġiġh fis-sider
Infjammazzjoni u ulċerazzjoni fil-mukoża tal-musrana

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

Għadd baxx taċ-ċelluli bojod, taċ-ċelluli ħomor u tal-plejtlits
Puplesija
Tip ta' puplesija fejn timblokka arterja lejn il-moħħ
Emorraġija fil-kranju
Anġina (uġiġh fis-sider minħabba nuqqas ta' aċċess ta' demm lejn il-qalb)
Attakk tal-qalb
Tidjiq jew imblukkar tal-arterji tad-demmm koronarji
Taħbit tal-qalb b'rata anormali
Nuqqas ta' distribuzzjoni tad-demmm għad-dirgħajn u r-riglejn
Blukaġġ tal-arterji pulmonarji
Infjammazzjoni tal-inforra tal-pulmuni b'problemi biex tieħu n-nifs
Demm aħmar jgħajjat fl-ippurgar
Emorraġija fil-passaġġ gastrointestinali
Tiċrit fil-musrana
Infjammazzjoni tar-rita tal-esofagu (passaġġ tal-ikel)
Infjammazzjoni tar-rita tal-musrana l-kbira u li fl-istess ħin jista' jkun hemm ukoll fsada intestinali jew rettali (din ġrat biss bis-cisplatin)
Infjammazzjoni, edema, eritema, u erożjoni tal-mukosi tal-esofagu kkawżat minn terapija ta' radjazzjoni
Infjammazzjoni tal-pulmun ikkawżat minn terapija ta' radjazzjoni

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1,000)

Qirda ta' ċelluli ħomor
Xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa)
Kundizzjoni inflammatorja fil-fwied
Ħmura fil-ġilda
Jerga' jidher l-effett tar-radjazzjoni (raxx tal-ġilda bħal meta tinħaraq b'mod sever minħabba tixmix żejjed)

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10,000)

Infezzjoni tal-ġilda u tat-tessut artab
Kundizzjoni ta' Stevens-Johnson (reazzjoni fil-ġilda u membrani mukuži li tista' tipperikola l-ħajja)
Nekrozi epidermali tossika (reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tipperikola l-ħajja)
Disturbi awtoimmunitarji li jirriżultaw f'raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riglejn, id-dirgħajn, u l-addome
Fragiltà tal-ġilda, nfafet u erożjonijiet u ċikatriċi tal-ġilda
Ħmura, uġiġh, u nefha tar-riglejn
Infjamazzjoni tal-ġilda u tax-xaħam ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)
Infjamazzjoni tal-ġilda (dermatite)

Ġilda li tinġamma, tħokk, tihmar, tinqasam, u ssir ħarxa
Tikek li jikkawżaw ħafna ħakk

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

Tip ta' dijabete kkawżata minn patoloġija tal-kliewi

Disturbi fil-kliewi li jinvolvi mewt ta' ċelluli epitiljali tubulari li jiffurmaw it-tubi tal-kliewi

Jista' jkollok xi wieħed minn dawn is-sintomi u / jew kundizzjonijiet. Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr meta tibda tesperjenza xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Jekk inti mħasseb dwar xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib 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 mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Pemetrexed Hospira

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-folja tal-kunjett u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Soluzzjoni għall-infużjoni: L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' pemetrexed għet pruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C. Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żminijiet ta' ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C.

Mediċini parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw. Jekk jinstab il-fراك, m'għandekx tinjetta l-medicina.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pemetrexed Hospira

Is-sustanza attiva hija pemetrexed. mL wieħed ta' konċentrat fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 25 mg ta' pemetrexed. Qabel ma tingħata, ikun hemm bżonn ta' iżjed dilwizzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Kunjett wieħed ta' konċentrat ta' 4 mL fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 100 mg ta' pemetrexed.

Kunjett wieħed ta' konċentrat ta' 20 mL fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 500 mg ta' pemetrexed.

Kunjett wiehed ta' koncentrat ta' 40 mL fih pemetrexed disodium ekwivalenti għal 1,000 mg ta' pemetrexed.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma monothioglycerol, sodium hydroxide (għal aġġustament ta' pH) u ilma għall-injezzjonijiet. Irreferi għas-sezzjoni 2, "Pemetrexed Hospira fih is-sodium".

Kif jidher Pemetrexed Hospira u l-kontenut tal-pakkett

Pemetrexed Hospira koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni (koncentrat sterili) huwa soluzzjoni ċara u bla kulur sa kulur safrani jew safrani fl-aħdar prattikament mingħajr frak vizibbli, ġo kunjett tal-ħgieġ.

Kull pakkett fih kunjett wiehed ta' 100 mg/4 mL, 500 mg/20 mL jew 1,000 mg/40 mL pemetrexed (bħala pemetrexed disodium).

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifatturi

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ir-Renju Unit

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

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

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel.: + 356 21 419 070/1/2

DE
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' Awwissu 2020

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

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

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi

1. Uża teknika aseptika matul id-dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġhoti ta' infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Hospira li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ġhoti tal-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni 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.
4. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż tal-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u b'informa tal-polyolefin. Pemetrexed mhux kompatibbli ma' diluwent li fihom il-kalċju, li jinkludu l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
5. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
6. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed għandhom isiru b'attenzjoni kif isir b'sustanzi oħra kontra l-kanċer u potenzjalment tossiċi. Hu rakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mar-riti 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 kontrollata permezz tal-prattika lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhumiex visikanti.