

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Pemetrexed Accord 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

ml wieħed ta' konċentrat fih pemexetred disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 25 mg pemetrexed.

Kunnett wieħed ta' 4 ml ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 100 mg Pemetrexed.

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

Kunnett wieħed ta' 34 ml ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 850 mg pemetrexed.

Kunnett wieħed ta' 40 ml ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 1000 mg pemetrexed.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull ml ta' soluzzjoni fih 8.4 mg (0.4mmol) ta' sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra ċara.

Il-pH huwa bejn 7.0 - 8.5.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

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

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

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

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

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

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požologija

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

Pemetrexed Accord flimkien ma' cisplatin

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

Pemetrexed Accord mogħti waħdu

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

Proceduri ta' qabel il-medikazzjoni

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

Biex tonqos it-tossicità, il-pazjenti kkurati b'pemetrexed għandu jingħataw lhom ukoll supplimenti ta' vitamini (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jieħdu b'mod orali folic acid jew xi prodott multivitaminiku li jkun fih folic acid (minn 350 sa 1,000 mikrogramma) kuljum. Għandhom jieħdu mill-inqas hames 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-ġimgha ta' qabel ma jieħdu l-ewwel doża ta' pemetrexed u mbagħad darba kull tliet ċikli. L-injezzjonijiet sussegwenti ta' vitamina B₁₂ jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

Il-Monitoragg

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz ta' l-għadd shih taċ-ċelluli tad-dem, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ghoti ta' kull kimoterapija għandhom jingħabru t-testijiet kimiċi tad-dem biex tkun evalwata l-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied. Qabel ma jibda kull ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti jeħtieġ ikollhom dan li ġej: l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) għandu jkun ta' ≥ 1500 ċelluli/mm³ u l-plejtlits għandhom ikunu $\geq 100,000$ ċelluli/mm³. It-tneħħija tal-kreatinina għandha tkun ta' ≥ 45 ml/min.

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

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustament tad-doża fil-bidu ta' kull ċiklu sussegwenti għandu jkun ibbażat fuq l-għadd ematoloġiku l-iktar baxx jew fuq l-ogħla tossicità li mhijiex ematoloġika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. Il-kura tista' tiġi ittardjata 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 Accord jintuża bħala sustanza waħdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

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

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

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

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

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

^b Minbarra n-newrotossiċità

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fi provi kontra studji, 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 Accord m'għandiex użu rilevanti f' mesoteljoma plewrali malinna u f' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (formula standard cockcroft & gault jew Metodu tat-tneħħija mis-serum Tc99m-DPTA biex tiġi kkalkulata r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari)

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pemetrexed Accord huwa għall-użu għal ġol-vini. Għandu jingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti.

Għal Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel ma tmiss jew tamministra Pemetrexed Accord, ara sezzjoni 6.6.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni ta' Pemetrexed Accord qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Ġie rrapportat li t-tossiċità kienet inqas u kien hemm tnaqqis fit-tossiċitajiet kemm ematoloġiċi ta' grad 3/4 kif ukoll f'dawk mhux ematoloġiċi bħan-newtropsenja, newtropsenja bid-deni, u infezzjoni b'newtropsenja ta' Grad 3/4, f'pazjenti li ngħataw folic acid u vitamina B₁₂ qabel ma 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).

Gew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma ħadux kortikosteroidi qabel ma bdiet il-kura. Dexamethasone (jew l-ekwivalenti) mogħti qabel il-kura jista' jnaqqas l-inċidenza u l-gravità ta' reazzjonijiet fil-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

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

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

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn 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-ghoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

Kienet rappurtata komplikazzjonijiet renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntūza flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn 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 irrappurtati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħrajn. Ħafna minn dawn l-episodji għaddew hekk kif pemetrexed ġie rtirat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarment għal nekrozi tubulari akuta, funzjoni renali indebolita u sinjali u sintomi ta' insipidus tad-dijabete nefroġenika (eż. ipernatremija).

L-effett fuq pemetrexed ta' l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju, bħall-effużjoni plewrali jew l-axxite, mhix definita sew. Studju tat-2 fażi ta' pemetrexed f'31 pazjent b'tumur solidu b'fluwidu stabbli fit-tielet spazju ma wera ebda differenza fil-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 wieħed 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 anti-emetika adegwata, kif ukoll idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jirċievu l-kura.

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

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

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Hu rakkomandat li rġiel li huma maturi sesswalment m'għandhomx jippruvaw għat-tfal waqt il-kura u sa 3 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 u għal 6 xhur wara li jkunu temmew it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

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

Eċċipjenti

Din il-medicina fiha 304 mg sodium f'kull doża, , ekwivalenti għal 15.2% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta sodium li għandu jittiehed kuljum.

Id-doża massima ta' kuljum ta' dan il-prodott hija ekwivalenti għal 45% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' sodium li għandu jittiehed kuljum.

Pemetrexed Accord jitqies bħala li għandu hafna sodium. Dan għandu jiġi kkunsidrat partikolarment għal daww fuq dieta baxxa mis-sodium.

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

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni mill-kliwi permezz ta' sekrezzjoni tubulari u fuq skala iżgħar permezz ta' filtrazzjoni glomerulari. Jekk jingħataw prodotti mediċinali nefrotossici (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-medicini flimkien ma' pemetrexed għandha ssir b'kawtela. Jekk ikunu neċċessarji, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

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

F'pazjenti li jkollhom il-kliwi jaħdmu normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min), dozi għolja ta' prodotti mediċinali anti-infjammatorji li mhumex steroidi (NSAIDs, bħal ibuprofen > 1600 mg/kuljum) kif ukoll doża għolja ta' acetylsalicylic acid (≥ 1.3 g kuljum) jistgħu jnaqqsu l-eliminazzjoni ta' pemetrexed u, b'hekk, tiżdied l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' pemetrexed. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta jingħataw dozi 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 insufficjenza renali hafifa għal moderata (tneħħija tal-kreatinina bejn 45 u 79 ml/min) l-ghoti ta' pemetrexed fl-istess żmien ma' NSAIDs (eż. Ibuprofen) jew acetylsalicylic acid f'dozi għoljin għandu jkun evitat minn jumejn qabel, dakinhar u sa jumejn wara l-ghoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossici kollha

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu hsara fuq livell ġenetiku. Waqt il-kura b'pemetrexed, nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva u għal 6 xhur wara li jkunu temmew it-trattament. Irġiel li huma maturi sesswalment għandhom jingħataw parir biex jużaw miżuri kontraċettivi effettivi u biex ma jsirux missirijiet waqt il-kura u sa 3 xhur wara.

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

Minhabba li l-kura b'pemetrexed tista' tikkawża infertilità irriversibbli, 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

Pemetrexed Accord għandu effett negligibbli fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, kien irrappurtat li pemetrexed jista' jikkawża l-gheja. Għalhekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissja 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 irrappurtati b'mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija u kemm jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropinja, lewkopinja, tromboċitopinja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidher bħala anoressija, dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, faringite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, zieda fit-aminotransferases, alopeċja, gheja, dižidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li dehru b'mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u toxic epidermal necrolysis.

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 4 tniżżel l-avvenimenti avversi tal-mediċina irrispettivament mill-kawżalità assoċjata ma' pemetrexed użat jew bħala trattament ta' monoterapija jew flimkien ma' cisplatin mill-istudji

prinċipali ta' reġistrazzjoni (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN u PARAMOUNT) u mill-perjodu wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

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

Tabella 4. Il-frekwenzi tal-gradi kollha tal-avvenimenti avversi tal-medicina irrISPettivament mill-kawżalità mill-istudji prinċipali ta' reġistrazzjoni: JMEI (PEMETREXED ACCORD vs Docetaxel), JMDB (PEMETREXED ACCORD u Cisplatin versus GEMZAR u Cisplatin, JMCH (PEMETREXED ACCORD flimkien ma' Cisplatin versus Cisplatin), JMEN u PARAMOUNT (Pemetrexed flimkien mal-aħjar kura ta' support versus Placebo flimkien mal-aħjar lkura ta' support) u mill-perjodu wara li tqiegħed fis-suq.

Sistema tal-Klassifika tal-Organ (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija Lewkopenija Tnaqqis fl-emoglobina	Newtropenija bid-deni Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits	Pancitopenija	Anemija emolitika awtoimmuni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-toghma Newropatija motorjamotorik a periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Incident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emorraġija intrakranjali			
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite Ghajnejn xotti Żieda fit-tixrid tad-dmugh Keratokonguntivite sicca Edima fil-kappell tal-ghajn Marda fis-superfiċje tal-ghajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka	Angina Infart			

		Arittmija	mijokardijaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikular i			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali			Embolizmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastro- intestinali	Stomatite Anoressija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Uġiġh addominali	Emorraġija rettali Emorraġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil- fwied u fil- marrara		Żieda fl-alanine aminotransfera se Żieda fl- aspartate aminotransfera se		Epatite		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esfoljazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazz joni Ħakk Eritema multiforme Alopeċġja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens- Johnson ^b Nekrolizi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolit e bulloża akkwizita Edima eritematoża ^f Pseudoċellu lite Dermatite Ekżema Prurigo	
Disturbi fil- kliewi u fis- sistema urinarja	Tnaqqis fit- tneħħija tal- kreatinina Żieda fil- kreatinina fid-demm ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika Nekrozi tubulari renali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn	Gheja	Deni Uġiġh Edima				

jingħata		Ugħigh fis-sider Infjammazzjoni mukożali				
Investigazzjonijiet		Zieda fil- gamma- glutamyltransfe rase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minħabba radjazzjoni Pulmonite minħabba radjazzjoni	Fenomeni fejn reġgħu dehru l- effetti tar- radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċewew ir- radjoterapij a qabel		

^a bi jew mingħajr newtrogenija

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremitàjiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'izjed minn obbjeġtiv wiehed billi jinibbixxi thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), u glycineamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), li huma enzimi dipendenti fuq il-folat u huma kruċjali għall-bijosintesi *de novo* tan-nukleotidi thymidine u purine. Pemetrexed jittieħed għewwa ċ-ċelluli permezz taż-zewġ

sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jehel magħha l-folat. La darba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jigi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz ta' l-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u fil-fatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-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-Agenzija Ewropeja dwar il-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppresentati r-rizultati tal-istudji b'pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet li għalihom hija awtorizzata (ara sezzjoni 4.2)

Effikaċja klinika:

Mesoteljoma

EMPHACIS, studju ta' fażi 3, single-blind, magħmul f'ħafna ċentri, randomised, b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra cisplatin, f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu ħadu 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 rċew cisplatin waħdu.

Matul l-istudju, sabiex titnaqqas it-tossicità, ġew introdotti mat-terapija tal-pazjenti, folic acid f'doża baxxa u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni. L-analiżi primarja ta' dan l-istudju saret fuq il-popolazzjoni kollha ta' pazjenti li ntgħażlu bl-addoċċ għal ferġha ta' kura fejn ingħatat il-medicina taħt studju (mgħażula bl-addoċċ u kkurati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċew folic acid u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taħt studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-rizultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taħt:

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

	Pazjenti magħżula b' mod arbitrarju u kkurati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
Parametru ta' effikaċja	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Sopravivenza globali medjana (xhur) (95 % CI)	12.1 (10.0 - 14.4)	9.3 (7.8 - 10.7)	13.3 (11.4 - 14.9)	10.0 (8.4 - 11.9)
Log Rank p-value ^a	0.020		0.051	
Żmien medjan fil-progress tat-tumur (xhur) (95 % CI)	5.7 (4.9 - 6.5)	3.9 (2.8 - 4.4)	6.1 (5.3 - 7.0)	3.9 (2.8 - 4.5)
Log Rank p-value ^a	0.001		0.008	
Żmien sal-falliment fil-kura (xhur) (95 % CI)	4.5 (3.9 - 4.9)	2.7 (2.1 - 2.9)	4.7 (4.3 - 5.6)	2.7 (2.2 - 3.1)
Log Rank p-value ^a	0.001		0.001	
Ir-rata ta' rispons globali ^b (95 % CI)	41.3 % (34.8 - 48.1)	16.7 % (12.0 - 22.2)	45.5 % (37.8 - 53.4)	19.6 % (13.8 - 26.6)
Fisher's exact p-value ^a	< 0.001		< 0.001	

Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza

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

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

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

NSCLC, it-tieni linja ta' kura

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f'haġna ċentri b' pemetrexed kontra docetaxel f'pazjenti b' NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku wara kimoterapija preċedenti, wera żminijiet medjani ta' sopravivenza ta' 8.3 xhur f'pazjenti kkurati b' pemetrexed (Popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Jiġi Kkurati (ITT), n = 283) u 7.9 xhur f'pazjenti kkurati b' docetaxel (ITT n = 288). Il-kimoterapija li ngħatat qabel ma kinitx tinkludi pemetrexed. Analizi ta' l-impatt ta' l-istologija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet id-differenzi ta' pemetrexed kontra docetaxel għal kull tip ta' istologija minbarra l-istologiji li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu tat-tip squamous (n=399, 9.3 kontra 8.0 xhur, HR aġġustat = 0.78; 95% CI = 0.61-1.00, p = 0.047) u istologija ta' karċinoma b'tip ta' ċellula squamous (n=172, 6.2 kontra 7.4 xhur, HR aġġustat = 1.56; 95% CI = 1.08-2.26, p = 0.018). Ma ġewx osservati differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' pemetrexed fis-sottogruppi istoloġiċi.

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

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Żmien ta' Sopravivenza (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan (m)	8.3	7.9
▪ 95 % CI għal medjan	(7.0 - 9.4)	(6.3 - 9.2)
▪ HR	0.99	
▪ 95 % CI għal HR	(.82 - 1.20)	
▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri	.226	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (.82 – 1.16)	
Żmien sal-falliment tal-kura (TTTF – xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (.71 - .997)	
Respons (n: eliġibbli għar-respons)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Persentaġġ ta' respons (%) (95 % CI)	9.1 (5.9 - 13.2)	8.8 (5.7 - 12.8)
▪ marda stabbli(%)	45.8	46.4

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

NSCLC, l-ewwel linja ta' kura

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

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

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u r-rata ta' rispons totali kienu simili fiż-żewġ ferġat ta' 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 magħzula b'mod arbitrarju għall-istħarriġ).

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

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

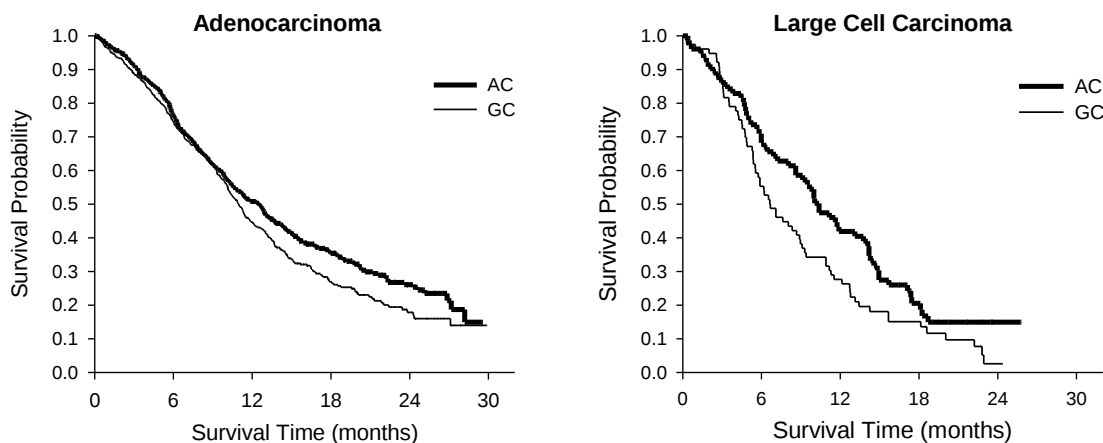
Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur				Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur-p ta' superjorità		
	(95 % CI)							
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabine + cisplatin					
Popolazzjoni ITT (N = 1725)	10.3	N=862	10.3	N=863	0.94 ^a	0.259		
	(9.8 – 11.2)		(9.6 – 10.9)		(0.84 – 1.05)			
Adenokarċinoma	12.6	N=436	10.9	N=411	0.84	0.033		

(N=847)	(10.7 – 13.6)		(10.2 – 11.9)		(0.71–0.99)	
Ċellula kbira (N=153)	10.4 (8.6 – 14.1)	N=76	6.7 (5.5 – 9.0)	N=77	0.67 (0.48–0.96)	0.027
Oħrajn (N=252)	8.6 (6.8 – 10.2)	N=106	9.2 (8.1 – 10.6)	N=146	1.08 (0.81–1.45)	0.586
Ċellula tat-tip squamous (N=473)	9.4 (8.4 – 10.2)	N=244	10.8 (9.5 – 12.1)	N=229	1.23 (1.00–1.51)	0.050

Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza; ITT = intenzjoni li tikkura; N = daqs tal-popolazzjoni kollha

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

Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istologija



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

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

NSCLC, kura ta' manteniment

JMEN

Studju ta' Fazi 3 kkontrollat bil-plaċebo, open-label, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed flimkien mal-aħjar kura ta' sosteniment (AKS) ($n = 441$) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' AKS ($n = 222$) f'pazjenti b'Kancer tal-Pulmun Mhux b'Ċelluli Żgħar (NSCLC) lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV) u li magħmlux progress wara 4 ċikli ta' kura doppja (doublet) tal-ewwel linja li kien fiha cisplatin jew carboplatin flimkien ma' gemcitabine, paclitaxel jew docetaxel. Kura doppja tal-ewwel linja li kien fiha pemetrexed ma kinitx inkluzi. Il-pazjenti kollha inkluzi f'dan l-istudju kellhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċewew 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' kura. Il-pazjenti rċewew medjan ta' 5 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed u 3.5 ċikli ta' plaċebo. Kien hemm total ta' 213-il pazjent (48.3%) li temmew ≥ 6 ċikli u total ta' 103 pazjenti (23.4%) li temmew ≥ 10 ċikli ta' kura b'pemetrexed.

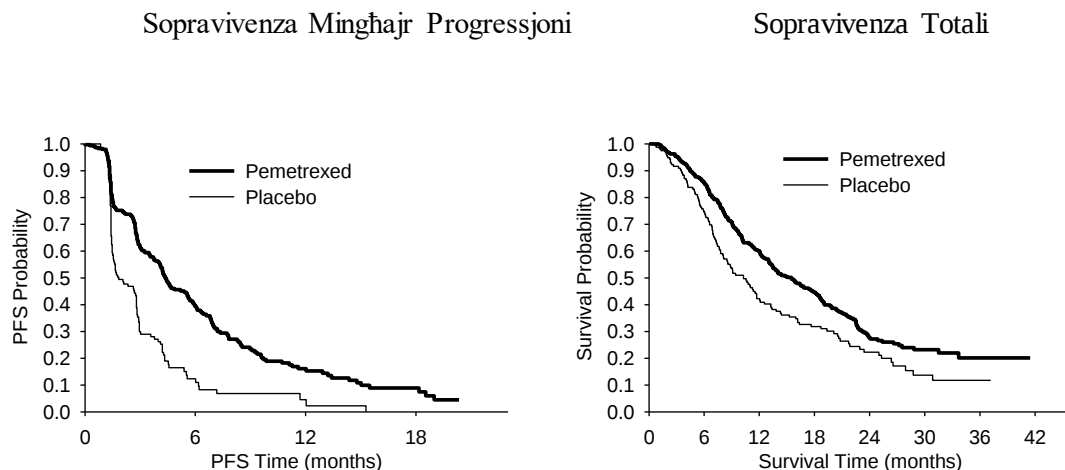
L-istudju lahaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed fuq dik il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (hazard ratio = 0.60, 95% CI = 0.49-0.73, $p < 0.00001$).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

Konsistenti ma' studji oħra ta' pemetrexed, f'JMEN ġiet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istoloġija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous (n= 430, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien ta' 4.4 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 1.8 xhur għall-fergħa tal-placebo, hazard ratio = 0.47, 95 % CI = 0.37-0.60, $p = 0.0001$. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous (n= 481) kien ta' 15.5 xhur għall-fergħa ta' Pemetrexed Accord u ta' 10.3 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.70, 95% CI = 0.56-0.88, $p = 0.002$). Meta tinkludi l-fażi tal-induzzjoni l-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous kien ta' 18.6 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 13.6 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.71, 95% CI = 0.56-0.88, $p = 0.002$).

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

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

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



PARAMOUNT

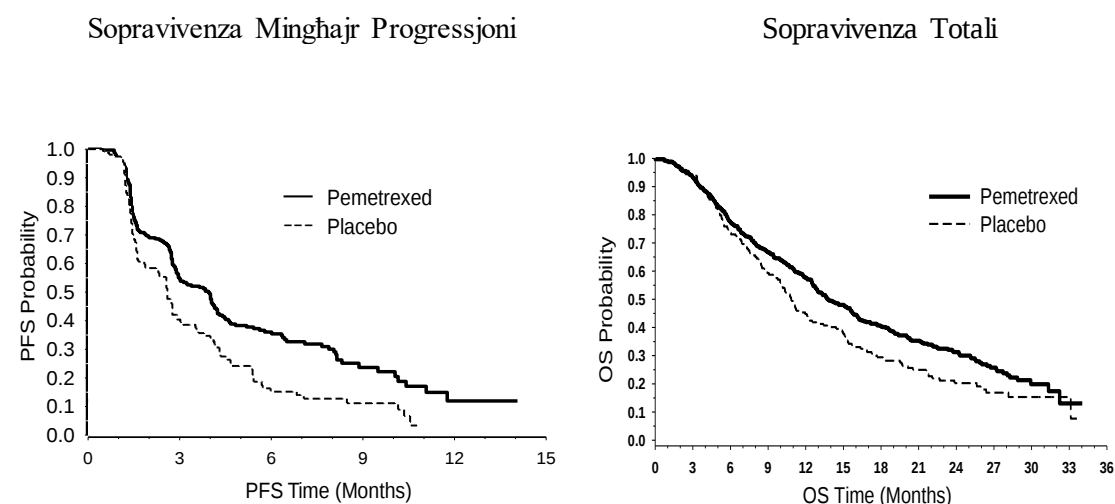
Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'hafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' tkompliġa ta' manteniment b'pemetrexed flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun 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 squamous u li ma jwrew ebda progress wara 4 ċikli ta' kura primarja doppja ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jiehdu kura ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għall-kura inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju 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 inizzjali b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin sal-bidu tal-kura ta' manteniment kien ta' 2.96 ta' xahar kemm fil-fergħa ta' pemetrexed u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju rċewew il-kura ta' manteniment sakemm kien hemm avanz fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li l-kura primarja (inizzjali) kienet kompluta. Pazjenti rċewew medjan ta' 4 ċikli ta' kura ta' manteniment b' pemetrexed u 4 ċikli ta' placebo. Total ta' 169 pazjent (47.1%) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' kura ta' manteniment b' pemetrexed, li jirrappreżentaw għallinqas 10 ċikli shaħ ta' pemetrexed.

L-istudju laħaq il-punt primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo ($n=472$, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti; medjan ta' 3.9 ta' xahar u 2.6 ta' xahar rispettivament) (hazard ratio = 0.64, 95% CI = 0.51-0.81, $p = 0.0002$). L-istudju indipendenti tar-radjografiji tal-pazjenti kkonferma s-sejbiet tal-investigatur dwar l-evalwazzjoni tal-PFS. Għal dawk il-pazjenti magħżula b'mod arbitrarju, kif mkejjel mill-bidu tal-kura primarja inizzjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, il-medjan tal-PFS evalwat mill-investigatur kien ta' 6.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 5.6 ta' xahar għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.59, 95% CI = 0.47-0.74).

Wara li bdiet il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), il-kura b'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 b'pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inklużi stadju tal-marda, rispons fil-bidu, ECOG PS, stat ta' tipjip, sess, istoloġija u età) u simili għal dak osservat fl-analiżi mhux aġġustati ta' OS u PFS. Ir-rati ta' sopravivenza għall-ewwel sena u għat-tieni sena għal pazjenti fuq pemetrexed kienu ta' 58% u 32% rispettivament meta mqabbla ma' 45% u 21% għal pazjenti fuq placebo. Mill-bidu tal-kura primarja inizzjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, l-OS medjan tal-pazjenti kien ta' 16.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 14.0 xhur għall-fergħa ta' placebo (hazard ratio= 0.78, 95% CI= 0.64-0.96). Il-persentaġġ ta' pazjenti li rċewew kura wara l-istudju kien ta' 64.3% għal pemetrexed u 71.7% għal placebo.

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



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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ghoti ta' pemetrexed bhala medicina wehida, il-proprietajiet farmakokinetici ta' pemetrexed ġew evalwati f'dożi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m² infużi fuq perijodu ta' għaxar minuti f'426 pazjent bil-kanċer li kellhom diversi tumuri solidi. Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fiss ta' 9 l/m². Studji *in vitro* jindikaw li madwar 81% ta' pemetrexed jintrabat mal-proteini tal-plażma. Ir-rabta ma kinitx influwenzata b'mod partikolari minn gradi differenti ta' indeboliment tal-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-tneħħija sistemika totali ta' Pemetrexed hija ta' 91.8 ml/min u l-half-life ta' l-eliminazzjoni mill-plażma hija ta' 3.5 sigħat f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-kreatinina ta' 90 ml/min). Il-varjabilità fit-tneħħija bejn il-pazjenti hija moderata f'perċentwali ta' 19.3%. L-espozizzjoni sistemika totali (AUC) u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' Pemetrexed jiżdiedu proporzjonalment mad-doża. Il-farmakokinetici ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi ċikli ta' kura.

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

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

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

L-ghoti ta' pemetrexed lill-ġrieden maskili rriżulta f'tossicità fis-sistema riproduttiva, kkaratterizzata b'rati mnaqqsa ta' fertilità u atrofija testikulari. Fi studju magħmul f'kelb tar-razza beagle, fejn ġiet mogħtija injezzjoni bolus minn ġol-vini għal 9 xhur, ġie osservat tiddil fit-testikoli (deġenerazzjoni/nekrozi ta' l-epitelju seminiferu). Dan jissuġġerixxi li pemetrexed jista' jdgħajjef il-fertilità maskili. Il-fertilità femminili ma ġietx investigata.

Pemetrexed ma kienx mutageniku kemm fl-studju *in vitro* ta' aberrazzjoni kromosomali li sar fuq iċ-celluli ovarji tal-ħamster Ćiniz kif ukoll fl-istudju 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

Citric acid (E330)

L-methionine

Monothioglycerol

Sodium hydroxide (E524) (għall-aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid, konċentrat (E507) (għall-aġġustament tal-pH)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ
30 xahar.

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed għet ippruvata għal 72 siegħa f' temperatura ta' 20°C sa 25°C. Minhabba l-fatt mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-risponsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f' temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C, sakemm id-dilwizzjoni tkun seħħet f' kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen f' temperatura taħt 25°C.

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

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

Kunjett tal-ħġieġ ċar iffurmat ta' Tip I b'tapp tal-lasktu bromobutyl b'sigill li jista' jinqala' ta' kulur blu għajjat li fih 4 ml ta' konċentrat.

Kunjett tal-ħġieġ ċar iffurmat ta' Tip I b'tapp tal-lasktu bromobutyl b'sigill li jista' jinqala' ta' kulur vjola fl-aħmar ċar li fih 20 ml ta' konċentrat.

Kunjett tal-ħġieġ ċar iffurmat ta' Tip I b'tapp tal-lasktu bromobutyl b'sigill li jista' jinqala' ta' kulur oranġjo li fih 34 ml ta' konċentrat.

Kunjett tal-ħġieġ ċar iffurmat ta' Tip I b'tapp tal-lasktu bromobutyl b'sigill li jista' jinqala' ta' kulur aħmar li fih 40 ml ta' konċentrat.

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

1. Uża teknika aseptika matul id-dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ghoti tal-infużjoni ġol-vina.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Accord li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ghoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni ta' pemetrexed irid 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 ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin.
6. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mogħtija permezz ta' injezzjoni jridu jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni:

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta 'Novembru 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>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Pemetrexed Accord 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed Accord 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Pemetrexed Accord 1000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pemetrexed Accord 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed ta' trab fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemexetred disodium hemipentahydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunnett fih madwar 11 mg ta' sodium.

Pemetrexed Accord 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed ta' trab fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunnett fih madwar 54 mg ta' sodium.

Pemetrexed Accord 1000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed ta' trab fih 1000 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunnett fih madwar 108 mg ta' sodium.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar jagħti fl-aħdar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

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

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

Pemetrexed Accord 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 hlief meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

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

Pemetrexed Accord 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-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

Pemetrexed Accord flimkien ma' cisplatin

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

Pemetrexed Accord mogħti waħdu

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

Proceduri ta' qabel il-medikazzjoni

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

Biex tonqos it-tossiċità, il-pazjenti kkurati b'pemetrexed għandu jingħataw lhom ukoll supplimenti ta' vitamini (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jieħdu b'mod orali folic acid jew xi prodott multivitaminiku li jkun fih folic acid (minn 350 sa 1,000 mikrogramma) kuljum. Għandhom jieħdu mill-inqas ħames 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' vitamina B₁₂ jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

Il-Monitoraġġ

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

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

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

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustament tad-doża fil-bidu ta' kull ċiklu sussegwenti għandu jkun ibbażat fuq l-għadd ematologiku l-iktar baxx jew fuq l-ogħla tossiċità li mhijiex ematologika ta' ċiklu terapewtiku ta' qabel. Il-kura tista' tiġi ittardjata 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 Accord jintuża bħala sustanza wahdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

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

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

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

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

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

^b Minbarra n-newrotossiċità

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

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

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

Il-kura b'Pemetrexed Accord għandha titwaqqaf jekk il-pazjent ikollu xi tossiċità ematologika jew tossiċità li mhijiex ematologika 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 Accord m'għandiex użu rilevanti f'mesoteljoma plewrali malinna u f'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (formula standard cockcroft & gault jew metodu tat-tneħħija mis-serum Tc99m-DPTA biex tiġi kkalkulata r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari)

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni permezz ta' tneħħija mill-kliewi. Fi studji kliniċi, pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' ≥ 45 ml/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża 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 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 Accord huwa għall-użu għal ġol-vini. Pemetrexed Accord għandu jingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti.

Għal Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tamministra Pemetrexed Accord, ara sezzjoni 6.6.

Għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwizzjoni ta' Pemetrexed Accord qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma ħadux kortikosteroidi qabel ma bdiet il-kura. Dexamethasone (jew l-ekwivalenti) mogħti qabel il-kura jista' jnaqqas l-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 prodotti mediċinali anti-infjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs) bħal ibuprofen, u acetylsalicylic acid (> 1.3 g kuljum) minn jumejn qabel, dakinhar, u sa jumejn wara l-ghoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn 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-ghoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

Kienet rrapportata komplikazzjonijiet renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntūza 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-diġabete. Insipidus tad-diġabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrappurtati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħrajn. Ħafna minn dawn l-episodji għaddew hekk kif pemetrexed ġie rtirat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarmet għal nekrozi tubulari akuta, funzjoni renali indebolita u sinjali u sintomi ta' insipidus tad-diġabete nefroġenika (eż. ipernatremija).

L-effett fuq pemetrexed ta' l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju, bħall-effużjoni plewrali jew l-axxite, mhix definita sew. Studju tat-2 fażi ta' pemetrexed f'31 pazjent b'tumur solidu b'fluwidu stabbli fit-tielet spazju ma wera ebda differenza fil-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 wieħed 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 anti-emetika adegwata, kif ukoll idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jirċievu l-kura.

Każijiet kardjovaskulari serji, fosthom infart mijokardjaku u każijiet ċerebrovaskulari, ma kinux rrapportati 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 3 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 u għal 6 xhur wara li jkunu temmew it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara 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 dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija ġimgħat jew snin qabel.

Eċċipjenti

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

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

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

Dan il-prodott medicinali fih 54 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 2.7% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Pemetrexed Accord 1000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott medicinali fih 108 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 5.4% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.6 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni mill-kliwi permezz ta' sekrezzjoni tubulari u fuq skala iżgħar permezz ta' filtrazzjoni glomerulari. Jekk jingħataw sustanzi nefrotossici (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-medicini flimkien ma' pemetrexed għandha ssir b'kawtela. Jekk ikunu neċċessarji, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

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

F'pazjenti li jkollhom il-kliwi jaħdmu normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min), dozi għolja ta' prodotti medicinali anti-infjammatorji li mhumex steroidi (NSAIDs, bħal ibuprofen > 1600 mg/kuljum) kif ukoll doza 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-kliwi normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min).

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

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

Pemetrexed ikollu metabolizmu limitat fil-fwied. Studji *in vitro* b'mikrożomi tal-fwied umani juru li mhux previst li pemetrexed jikkawża l-inibizzjoni klinikament sinifikanti tat-tneħħija metabolika ta' prodott mediċinali li jkun metabolizzat 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 intra-individwali għolja ta' l-istat ta' koagulazzjoni waqt il-mard u l-possibilità ta' interazzjoni bejn antikoagulanti li jittieħdu b'mod orali u l-kimoterapija kontra l-kanċer ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ ta' l-INR (International Normalised Ratio) aktar spiss, jekk ikun deċiż li l-pazjent għandu jingħatalu kura b'antikoagulanti orali.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq il-livell ġenetiku. Waqt il-kura b'pemetrexed, nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva u għal 6 xhur wara li jkunu temmew it-trattament. Irġiel li huma maturi sesswalment għandhom jingħataw parir biex jużaw miżuri kontraċettivi effettivi u biex ma jsirux missirijiet waqt il-kura u sa 3 xhur wara.

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

Minhabba li 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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar effetti mhux mixtieqa li ġew irrappurtati b'mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija u kemm jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-naqqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropsinija, lewkopsinija, trombocitopsinija, u tossiċitajiet gastrointestinali li jidhru bħala anoressija,

dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, faringite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossicitajiet renali, žieda fit-aminotransferases, alopeċja, għeja, diždratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li dehru b'mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u toxic epidermal necrolysis.

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Tabella 4. Il-frekwenzi tal-grad i kollha tal-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawżalità mill-istudji prinċipali ta' reġistrazzjoni: JMEI (PEMETREXED ACCORD vs Docetaxel), JMDB (PEMETREXED ACCORD u Cisplatin versus GEMZAR u Cisplatin), JMCH (PEMETREXED ACCORD flimkien ma' Cisplatin versus Cisplatin), JMEN u PARAMOUNT (Pemetrexed flimkien mal-aħjar kura ta' support versus Plaċebo flimkien mal-aħjar kura ta' support) u mill-perjodu wara li tqiegħed fis-suq.

Sistema tal-Klassifika tal-Organ i (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermoipodermite	
Disturbi tad-dem m u tas-sistema limfatika	Newtropsenja Lewkopenja Tnaqqis fl-emoglobina	Newtropsenja bid-deni Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits	Panċitopenja	Anemija emolitika awtoimmuni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-togħma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Inċident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emorraġija intrakranjali			
Disturbi fl-għajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Žieda fit-tixrid tad-dmugh Keratokonguntivite sicca				

		Edima fil-kappell tal-ghajn Mard fis-superfiċje tal-ghajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Arittmija	Angina Infart mijokardijaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikulari			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Embolizmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite Anoreksija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugħigh addominali	Emorraġija rettali Emorraġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase		Epatite		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esfoljazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazzjoni Hakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolit e bulloża akkwiziżta Edima eritematoża ^f Pseudocellulite Dermatite Ekzema Prurigo	
Disturbi fil-kliewi u fis-	Tnaqqis fit-tneħħija tal-	Insuffiċjenza renali				Dijabete insipidus

sistema urinarja	kreatinina Żieda fil- kreatinina fid-dem ^e	Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				nefroġenika Nekrożi tubulari renali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghamata	Gheja	Deni Uġiġh Edima Uġiġh fis-sider Infjammazzjoni mukożali				
Investigazzjonijiet		Żieda fil- gamma- glutamyltransfe rase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minhabba radjazzjoni Pulmonite minhabba radjazzjoni	Fenomeni fejn reġġu dehru l- effetti tar- radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir- radjoterapij a qabel		

^a bi jew mingħajr newtropsenja

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrożi fl-estremajiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.10 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'izjed minn obbjettiv wiehed billi jinibbixxi thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), u glycineamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), li huma enzimi dipendenti fuq il-folat u huma kruċjali għall-bijosintesi *de novo* tan-nukleotidi thymidine u purine. Pemetrexed jittiehed ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-żewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jeħel magħha l-folat. La darba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz ta' l-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u fil-fatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-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 Ewropeja dwar il-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppresentati r-riżultati tal-istudji b'pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet li għalihom hija awtorizzata (ara sezzjoni 4.2)

Effikaċja klinika:

Mesoteljoma

EMPHACIS, studju ta' fażi 3, single-blind, magħmul f'hafna centri, randomised, b'pemetrexed flinkien ma' cisplatin kontra cisplatin, f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu ħadu ebda kimoterapija oħra, wera li pazjenti kkurati b'pemetrexed u cisplatin kellhom medjan ta' vantaġġ ta' sopravivenza klinikament sinifikanti ta' 2.8 xhur fuq pazjenti li rċevew cisplatin waħdu.

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

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

	Pazjenti magħżula b' mod arbitrarju u kkurati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
Parametru ta' effikaċja	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Sopravivenza globali medjana (xhur) (95 % CI)	12.1 (10.0 - 14.4)	9.3 (7.8 - 10.7)	13.3 (11.4 - 14.9)	10.0 (8.4 - 11.9)
Log Rank p-value ^a	0.020		0.051	
Żmien medjan fil-progress tat-tumur (xhur) (95 % CI)	5.7 (4.9 - 6.5)	3.9 (2.8 - 4.4)	6.1 (5.3 - 7.0)	3.9 (2.8 - 4.5)
Log Rank p-value ^a	0.001		0.008	
Żmien sal-falliment fil-kura (xhur) (95 % CI)	4.5 (3.9 - 4.9)	2.7 (2.1 - 2.9)	4.7 (4.3 - 5.6)	2.7 (2.2 - 3.1)
Log Rank p-value ^a	0.001		0.001	
Ir-rata ta' rispons globali ^b (95 % CI)	41.3 % (34.8 - 48.1)	16.7 % (12.0 - 22.2)	45.5 % (37.8 - 53.4)	19.6 % (13.8 - 26.6)
Fisher's exact p-value ^a	< 0.001		< 0.001	

Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza

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

^b Fil-ferġha ta' pemetrexed/cisplatin, ntgħażlu bl-addoċċ u kkurati (N = 225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N = 167)

Titjib statistikament sinifikanti fis-sintomi klinikament rilevanti (uġiġh u qtugħ ta' nifs) assoċjati ma' mesoteljoma plewrali malinna kien dimonstrat fil-ferġha ta' pemetrexed/cisplatin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-ferġha ta' cisplatin waħdu (218-il pazjent) meta ġie użat il-Lung Cancer Symptom Scale. Differenzi statistikament sinifikanti kienu osservati wkoll fit-testijiet tal-funzjoni tal-pulmun. Is-separazzjoni bejn iż-żewġ ferġat ta' kura seħħet minhabba titjib fil-funzjoni tal-pulmun fil-ferġha ta' pemetrexed/cisplatin u deterjorazzjoni fuq medda ta' żmien fil-funzjoni tal-pulmun fil-ferġha ta' kontroll.

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

NSCLC, it-tieni linja ta' kura

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f'hafna ċentri b' pemetrexed kontra docetaxel f'pazjenti b' NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku wara kimoterapija preċedenti, wera żminijiet medjani ta' sopravivenza ta' 8.3 xhur f'pazjenti kkurati b' pemetrexed (Popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Jiġi 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 ta' l-impatt ta' l-istologija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet id-differenzi ta' pemetrexed kontra docetaxel għal kull tip ta' istologija minbarra l-istologiji li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu tat-tip squamous (n=399, 9.3 kontra 8.0 xhur, HR aġġustat = 0.78; 95% CI = 0.61-1.00, p = 0.047) u istologija ta' karċinoma b'tip ta' ċellula squamous (n=172, 6.2 kontra 7.4 xhur, HR aġġustat = 1.56; 95% CI = 1.08-2.26, p = 0.018). Ma ġewx osservati differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' pemetrexed fis-sottogruppi istoloġiċi.

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

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Żmien ta' Sopravivenza (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan (m)	8.3	7.9
▪ 95 % CI għal medjan	(7.0 - 9.4)	(6.3 - 9.2)
▪ HR	0.99	
▪ 95 % CI għal HR	(.82 - 1.20)	
▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri	.226	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (.82 – 1.16)	
Żmien sal-falliment tal-kura (TTTF – xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (.71 - .997)	
Respons (n: eliġibbli għar-respons)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Persentaġġ ta' respons (%) (95 % CI)	9.1 (5.9 - 13.2)	8.8 (5.7 - 12.8)
▪ marda stabbli(%)	45.8	46.4

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

NSCLC, l-ewwel linja ta' kura

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

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

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u r-rata ta' rispons totali kienu simili fiż-żewġ ferġat 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 magħzula b'mod arbitrarju għall-istħarriġ).

L-analiżi ta' l-impatt ta' l-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet differenzi statistikament sinifikanti fis-sopravivenza skond il-ferġha ta' kura, ara t-tabella hawn taht.

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

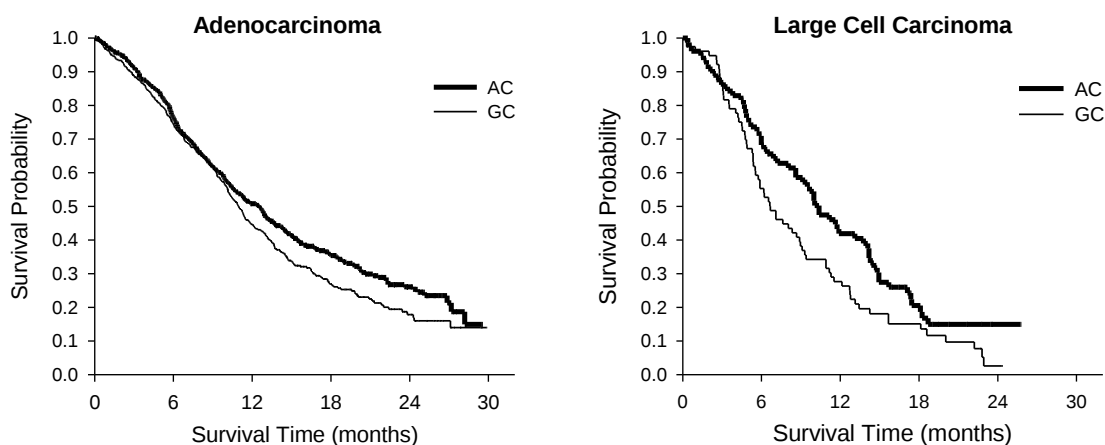
Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur				Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur-p ta' superjorità
	(95% CI)					
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabine + cisplatin			
Popolazzjoni ITT (N = 1725)	10.3 (9.8 – 11.2)	N=862	10.3 (9.6 – 10.9)	N=863	0.94 ^a (0.84 – 1.05)	0.259
Adenokarcinoma (N=847)	12.6 (10.7 – 13.6)	N=436	10.9 (10.2 – 11.9)	N=411	0.84 (0.71–0.99)	0.033

Ċellula kbira (N=153)	10.4 (8.6 – 14.1)	N=76	6.7 (5.5 – 9.0)	N=77	0.67 (0.48–0.96)	0.027
Oħrajn (N=252)	8.6 (6.8 – 10.2)	N=106	9.2 (8.1 – 10.6)	N=146	1.08 (0.81–1.45)	0.586
Ċellula tat-tip squamous (N=473)	9.4 (8.4 – 10.2)	N=244	10.8 (9.5 – 12.1)	N=229	1.23 (1.00–1.51)	0.050

Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza; ITT = intenzjoni li tikkura; N = daqs tal-popolazzjoni kollha

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

Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istologija



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

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

NSCLC, kura ta' manteniment

JMEN

Studju ta' Fazi 3 kkontrollat bil-plaċebo, open-label, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed flimkien mal-aħjar kura ta' sosteniment (AKS) ($n = 441$) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' AKS ($n = 222$) f'pazjenti b'Kancer tal-Pulmun Mhux b'Ċelluli Żgħar (NSCLC) lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV) u li magħmlux progress wara 4 ċikli ta' kura doppja (doublet) tal-ewwel linja li kien fiha cisplatin jew carboplatin flimkien ma' gemcitabine, paclitaxel jew docetaxel. Kura doppja tal-ewwel linja li kien fiha pemetrexed ma kinitx inkluża. Il-pazjenti kollha inklużi f'dan l-istudju kellhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċevew kura ta' manteniment sakemm ma kienx hemm progress fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà bdew jiġu kkalkulati minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li ntemmet l-ewwel linja (l-induzzjoni) ta' kura. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 5 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed u 3.5 ċikli ta' plaċebo. Kien hemm total ta' 213-il pazjent (48.3%) li temmew ≥ 6 ċikli u total ta' 103 pazjenti (23.4%) li temmew ≥ 10 ċikli ta' kura b'pemetrexed.

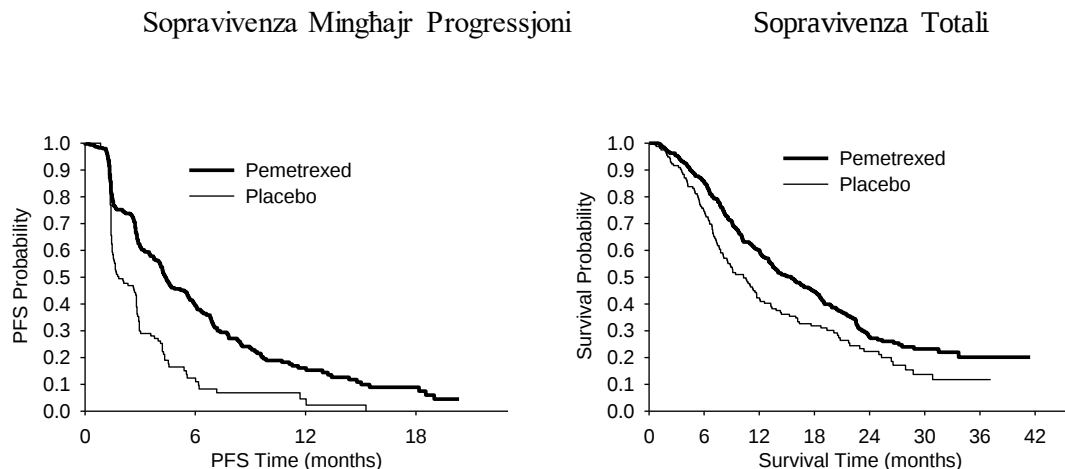
L-istudju laħaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed fuq dik il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (hazard ratio = 0.60, 95% CI = 0.49-0.73, $p < 0.00001$).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

Konsistenti ma' studji oħra ta' pemetrexed, f'JMEN giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istoloġija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous (n= 430, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien ta' 4.4 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 1.8 xhur għall-fergħa tal-placebo, hazard ratio = 0.47, 95 % CI = 0.37-0.60, $p= 0.0001$. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous (n= 481) kien ta' 15.5 xhur għall-fergħa ta' Pemetrexed Accord u ta' 10.3 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.70, 95% CI = 0.56-0.88, $p=0.002$). Meta tinkludi l-fażi tal-induzzjoni l-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip squamous kien ta' 18.6 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 13.6 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.71, 95% CI = 0.56-0.88, $p = 0.002$).

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

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

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



PARAMOUNT

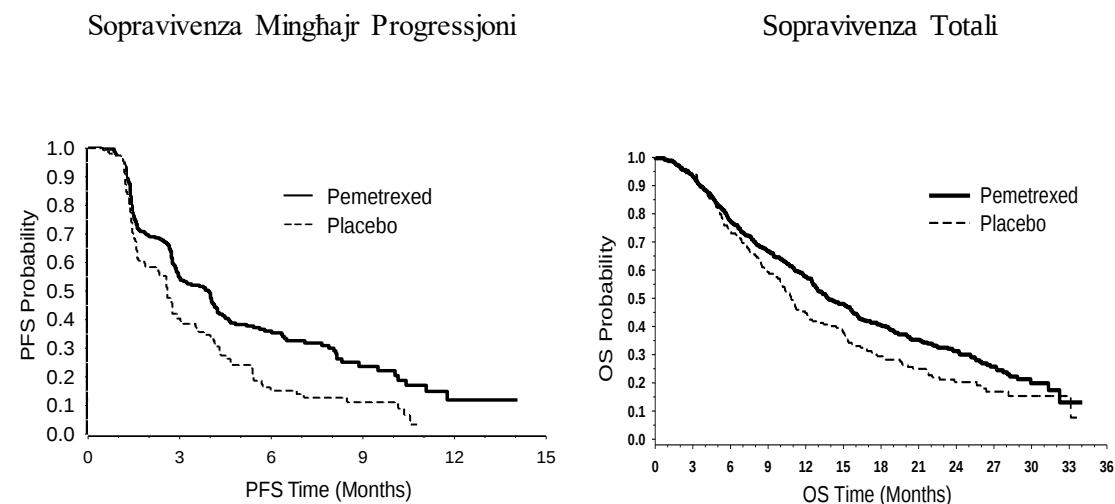
Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'hafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbell l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' tkompliġa ta' manteniment b'pemetrexed flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), hliel meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous u li ma jwrew ebda progress wara 4 ċikli ta' kura primarja doppja ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jiehdu kura ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għall-kura inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju 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 ta' xahar kemm fil-fergħa ta' pemetrexed u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju rċewew il-kura ta' manteniment sakemm kien hemm avanz fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li l-kura primarja (inizjali) kienet kompluta. Pazjenti rċewew medjan ta' 4 ċikli ta' kura ta' manteniment b' pemetrexed u 4 ċikli ta' placebo. Total ta' 169 pazjent (47.1%) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' kura ta' manteniment b' pemetrexed, li jirrappreżentaw għallinqas 10 ċikli shah ta' pemetrexed.

L-istudju laħaq il-punt primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo ($n=472$, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti; medjan ta' 3.9 ta' xahar u 2.6 ta' xahar rispettivament) (hazard ratio = 0.64, 95% CI = 0.51-0.81, $p = 0.0002$). L-istudju indipendenti tar-radjografiji tal-pazjenti kkonferma s-sejbiet tal-investigatur dwar l-evalwazzjoni tal-PFS. Għal dawk il-pazjenti magħżula b'mod arbitrarju, kif mkejjel mill-bidu tal-kura primarja inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, il-medjan tal-PFS evalwat mill-investigatur kien ta' 6.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 5.6 ta' xahar għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.59, 95% CI = 0.47-0.74).

Wara li bdiet il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), il-kura b'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 b'pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inklużi stadju tal-marda, rispons fil-bidu, ECOG PS, stat ta' tipjip, sess, istoloġija u età) u simili għal dak osservat fl-analiżi mhux aġġustati ta' OS u PFS. Ir-rati ta' sopravivenza għall-ewwel sena u għat-tieni sena għal pazjenti fuq pemetrexed kienu ta' 58% u 32% rispettivament meta mqabbla ma' 45% u 21% għal pazjenti fuq placebo. Mill-bidu tal-kura 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 rċewew kura wara l-istudju kien ta' 64.3% għal pemetrexed u 71.7% għal placebo.

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



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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ghoti ta' pemetrexed bhala medicina wehida, il-proprietajiet farmakokinetici ta' pemetrexed ġew evalwati f'dożi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m² infużi fuq perijodu ta' għaxar minuti f'426 pazjent bil-kanċer li kellhom diversi tumuri solidi. Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fiss ta' 9 l/m². Studji *in vitro* jindikaw li madwar 81% ta' pemetrexed jintrabat mal-proteini tal-plażma. Ir-rabta ma kinitx influwenzata b'mod partikolari minn gradi differenti ta' indeboliment tal-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-tneħħija sistemika totali ta' Pemetrexed hija ta' 91.8 ml/min u l-half-life ta' l-eliminazzjoni mill-plażma hija ta' 3.5 sigħat f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-kreatinina ta' 90 ml/min). Il-varjabilità fit-tneħħija bejn il-pazjenti hija moderata f'perċentwali ta' 19.3%. L-espozizzjoni sistemika totali (AUC) u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' Pemetrexed jiżiedu proporzjonalment mad-doża. Il-farmakokinetici ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi ċikli ta' kura.

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

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

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

L-ghoti ta' pemetrexed lill-ġrieden maskili rriżulta f'tossicità fis-sistema riproduttiva, kkaratterizzata b'rati mnaqqsa ta' fertilità u atrofija testikulari. Fi studju magħmul f'kelb tar-razza beagle, fejn ġiet mogħtija injezzjoni bolus minn ġol-vini għal 9 xhur, ġie osservat tibdil fit-testikoli (deġenerazzjoni/nekrozi ta' l-epitelju seminiferu). Dan jissuġġerixxi li pemetrexed jista' jdgħajjef il-fertilità maskili. Il-fertilità femminili ma ġietx investigata.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Hydrochloric acid (E507) (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (E524) (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni

L-istabbilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed għet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C. Minhabba l-fatt mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-risponsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni tkun seħhet f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

6.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali

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

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

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

Kunnett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu bromobutyl griż b'sigill li jista' jinqala' ta' kulur vjola fl-aħmar ċar li fih 100 mg ta' pemetrexed

Pakkett b'kunnett wieħed.

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

Kunnett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu bromobutyl griż b'sigill li jista' jinqala' ta' kulur blu jgħajjat li fih 500 mg ta' pemetrexed.

Pakkett b'kunnett wieħed.

Pemetrexed Accord 1000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu bromobutyl griż b'sigill li jista' jinqala' ta' kulur blu jgħajjat li fih 1000 mg ta' pemetrexed.

Pakkett b'kunnett wieħed.

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

1. Uża teknika aseptika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ghoti tal-infużjoni ġol-vina.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Accord li hemm bżonn. Kull kunnett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ghoti ta' l-ammont miksub fuq it-tikketta.
3. Irrikostitwixxi kunjetti ta' 100 mg b'4.2 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

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

Irrikostitwixxi kunjetti ta' 1000 mg b'40 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

Dawwar bil-mod kull kunnett sakemm it-trab ikun 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 100ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.

5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ghoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin.
6. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mogħtija permezz ta' injezzjoni jridu jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni:

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/15/1071/001
EU/1/15/1071/002
EU/1/15/1071/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 Jannar 2016
Data tal-aħħar ġdid: 09 ta 'Ottubru 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>

ANNESS II

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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Il-Polonja

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spanja*

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
il-Greċja

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

* Dan is-sit tar-rilaxx tal-lott huwa applikabbli għal Pemetrexed Accord 100 mg/500 mg/1000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni biss.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

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

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP agġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

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

Pemetrexed Accord 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

ml wiehed ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 25 mg
pemetrexed.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid, L-methionine, monothioglycerol, sodium hydroxide, hydrochloric acid,
konċentrat, ilma għall-injezzjonijiet. Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Kunjett wiehed

100 mg/4 ml

500 mg/20 ml

850 mg/34 ml

1000 mg/40 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

Għall-użu għal gol-vini wara d-dilwizzjoni

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taħt 25 C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/15/1071/004
EU/1/15/1071/005
EU/1/15/1071/006
EU/1/15/1071/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx 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 Accord 25 mg/ml konċentrat sterili
pemetrexed
Għall-użu IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

100 mg/4 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Accord 25 mg/ml konċentrat sterili
pemetrexed

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

ml wiehed ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 25 mg pemetrexed

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid, L-methionine, monothioglycerol, sodium hydroxide, hydrochloric acid, konċentrat, ilma għall-injezzjonijiet. Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għal gol-vini wara d-dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura taħt 25 C.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

Pemetrexed Accord 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

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

Wara r-rikostituzzjoni (ara l-fuljett ta' tagħrif), kull kunnett fih 25 mg/ml ta' pemetrexed.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/15/1071/001

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 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 KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Accord 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

Għall-użu IV.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

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

100 mg

6. OHRAJN

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

Pemetrexed Accord 500mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

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

Wara r-rikostituzzjoni (ara l-fuljett ta' tagħrif), kull kunnett ikun fih 25mg/ml ta' pemetrexed.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/15/1071/002

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 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-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Accord 500mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vina wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

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

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

ĊITOSOIKU.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

EXP:

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

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

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

Accord

13. NUMRU TAL-LOTT <,DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Lot :

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

Pemetrexed Accord 1000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

Kunnett wieħed fih 1000 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Wara r-rikostituzzjoni (ara l-fuljett ta' tagħrif), kull kunnett fih 25 mg/ml ta' pemetrexed.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide (ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

kunnett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba.

Għal użu ġol-vina wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ĊITOTOSSIKU.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/15/1071/003

13. NUMRU TAL-LOTT <,DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Pemetrexed Accord 1000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vina wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM 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 MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Accord

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

EU/1/15/1071/003

13. NUMRU TAL-LOTT <,DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot:

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

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Pemetrexed Accord 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni pemetrexed

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tibda tuża 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 l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew 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'inhum Pemetrexed Accordu għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pemetrexed Accord
3. Kif għandek tuża Pemetrexed Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Pemetrexed Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Pemetrexed Accordu għalxiex jintuża

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

Pemetrexed Accord tingħata flimkien ma' cisplatin, mediċina oħra 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 Accord jintuża wkoll, flimkien ma' cisplatin, fil-kura inizjali ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun f'stadju avanzat.

Pemetrexed Accord 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 Accord jintuża wkoll fil-kura ta' pazjenti b'stadju avanzat tal-kanċer tal-pulmun fejn il-marda nfirxet iżjed wara li tkun intuzat kimoterapija inizjali oħra.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pemetrexed Accord

Tużax Pemetrexed Accord

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal pemetrexed jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk qieghda tredda', trid twaqqaf it-treddigh waqt il-kura b'Pemetrexed Accord.
- jekk haadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tiehu tilqima kontra l-yellow fever.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tal-isptar jew l-infermier tiegħek qabel tuża Pemetrexed Accord.

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' tiehu Pemetrexed Accord.

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 Accord. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża jew jistenna ftit ieħor 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 Accord, 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 Accord..

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

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

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tinghata lil tfal u adolexxenti peress li m'hemm x esperjenza b'din il-medicina fit-tfal u fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Medicini ohra u Pemetrexed Accord

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu xi medicini għall-uġiġħ jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal medicini msejja "prodotti medicinali anti-infiammatorji li mhum iex steroidi" (NSAIDs), fosthom medicini li jinxtraw mingħajr ricetta 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 skond id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' Pemetrexed Accord 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 għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu medicini li jissejju *proton pump inhibitors* (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole u rabeprazole) użati għat-trattament ta' ħruq ta' stonku u rigurġitazzjoni tal-aċtu.

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

Tqala

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-medicina. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju potenzjali li tiegħu Pemetrexed Accord waqt it-tqala. In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Pemetrexed Accord.

Treddigh

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'Pemetrexed Accord.

Fertilità

L-irġiel għandhom jinghataw parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 3 xhur wara l-kura b'Pemetrexed Accord u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Pemetrexed Accord u sa 3 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt il-kura jew fit-3 xhur ta' wara li tkun ħadt il-kura, hu parir mingħand it-tabib tiegħek jew l-ispizjar tiegħek. Pemetrexed Accord jista' jaffettwalek l-abbiltà tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek jew fittex pariri dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda l-kura.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Pemetrexed Accord fih sodium

Id-doża massima ta' kuljum rakkomandata ta' din il-medicina fiha 304 mg sodium (li jinsab fil-melħ tat-tisjir). Dan huwa ekwivalenti għal 15.2 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Kellem lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn Pemetrexed Accord kuljum għal perjodu twil, speċjalment jekk ingħatalek parir biex issegwi dieta baxxa mill-melħ.

3. Kif għandek tuża Pemetrexed Accord

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Accord hi 500 milligramma għal kull metru kwadru ta' l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Jitkejjillek it-tul u jttehidlek 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 skond l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek.

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

Meta tuża Pemetrexed Accord flimkien ma' cisplatin:

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

Ġeneralment l-infużjoni tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra:

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

- Jekk tibda thoss uġiġh f'sidrek (komuni) jew ikollok il-qalb tħabbat b'rata mgħaġġla (mhux komuni).
- Jekk thoss uġiġh, ħmura, nefħa jew griġhi f'halqek (komuni hafna).
- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni hafna) / sensazzjoni ta' ħruq jew tingiż (komuni), jew deni (komuni). B'mod rari, ir-reazzjonijiet tal-ġilda jistgħu jkunu serji u jwasslu għall-mewt. Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek jekk ikollok raxx sever jew ħakk jew jkollok hafna nfafet (Is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew Toxic epidermal necrolysis).
- Jekk thossok għajjen, thossok li ġej xi hass 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).
- Jekk f'daqqa waħda thossok qed/a taqta' nifsek, uġiġh qawwi f'sidrek jew sogħla b'katarru li jkun fih id-demmm (mhux komuni) (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekondarji oħrajn ta' Pemetrexed Accord jistgħu jinkludu:

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

Infezzjoni

Faringite (griżmejn juġġu)

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

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm

Livell baxx ta' emoglobina

Uġiġh, ħmura, nefħa u griġhi f'halqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Ġilda li twaqqa' l-qxur

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

Telqa (għeja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Infezzjoni fid-demmm

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

Għadd baxx ta' plejtlits

Reazzjoni allergika

Telf ta' fluwidi mill-ġisem

Tibdil fit-togħma

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

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

Sturdament

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

Għajn xotta

Għajnejn idemmġu

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

Nefħa tal-kpiepel tal-għajnejn

għajn b'xuttaġni, dmugħ, irritazzjoni u/jew uġiġh

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

Ritmu mhux regolari tal-qalb

Indigestjoni
 Stitikezza
 Uġiġh addominali
 Fwied: zieda fil-kimiċi fid-demmm magħmula mill-fwied
 Żieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda
 Hakk fil-ġilda
 Raxx mal-ġisem fejn kull marka tidher bħal ċirku aħmar
 Twaqqiġh ta' xagħar
 Urtikarja
 Kliewi jieqfu jaħdmu
 Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
 Deni
 Uġiġh
 Fluwidu żejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefha
 Uġiġh fis-sider
 Infjammazzjoni u ulċerazzjoni tal-membrana mukoża li tiksi l-passaġġ digestiv

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
 Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor, bojod tad-demmm u tal-plejtlits
 Attakk ta' puplesija
 Tip ta' attakk ta' puplesija fejn tinstadd arterja li tgħaddi għall-moħħ
 Fsada ġewwa l-kranju
 Anġina (Uġiġh tas-sider ikkawżat minn tnaqqis fil-fluss tad-demmm lill-qalb)
 Attakk tal-qalb
 Djuqija jew sadd tal-arterji koronarji
 Żieda fir-ritmu tal-qalb
 Tnaqqis fid-distribuzzjoni tad-demmm fid-dirgħajn u fir-riglejn
 Sadd ta' waħda mill-arterji pulmonarji fil-pulmuni tiegħek
 Infjammazzjoni u formazzjoni ta' qoxra fil-membrana li tiksi l-pulmuni bi problemi biex tiegħu n-nifs
 Hruġ ta' demmm aħmar jgħajjat mill-anu
 Fsada fil-passaġġ gastrointestinali
 Fqigh tal-musrana
 Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-esofagu
 Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-musrana l-kbira, fejn jista' jkun hemm ukoll fsada intestinali
 jew rettali (dehret biss flimkien ma' cisplatin)
 Infjammazzjoni, edima, eritema u ulċerazzjoni tas-superfiċje mukożali tal-esofagu kkawżati minn
 terapija ta' radjazzjoni
 Infjammazzjoni tal-pulmun ikkawżata minn terapija ta' radjazzjoni

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)
 Il-qerda ta' ċelluli ħomor tad-demmm
 Xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa)
 Kondizzjoni infjammatorja tal-fwied
 Hmura fil-ġilda
 Raxx fil-ġilda li jiżviluppa f' post fejn preċedentement kien hemm ir-radjazzjoni fuqu

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna)
 Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti r-rotob
 Sindromu ta' Stevens-Johnson (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda u fil-membrani mukożi li tista' tkun
 ta' theddida għall-ħajja)
 Nekroliżi epidermali tossika (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)
 Disturb awtoimmuni li jirriżulta f' raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riglejn, id-dirgħajn u l-addome
 Infjammazzjoni tal-ġilda kkaratterizzata mill-preżenza ta' bullae mimlijin b'fluwidu
 Fragilità tal-ġilda, infafet u ulċerazzjonijiet u l-ġilda trabbi qoxra
 Hmura, uġiġh u nefha l-aktar tar-riglejn
 Infjammazzjoni tal-ġilda u tax-xaħam ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)
 Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)

Il-gilda tinfjamma, ikun hemm il-hakk, tiħmar, tinqasam u tiħrax
Ponot li jhokku b'mod intensiv

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

Tip ta' dijabete fejn il-kawża prinċipali tkun patoloġija tal-kliewi

Disturb tal-kliewi li tinvolvi l-mewt taċ-ċelluli epitiljali tat-tubuli li jifformaw it-tubuli renali

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

Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji qegħdin jinkwetawk.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Pemetrexed Accord

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS.

Aħżen f'temperatura taħt 25 C.

Soluzzjoni ta' infużjoni: Il-prodott għandu jintuża immedjatament. Meta ppreparati kif suppost, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed, għet ippruvata għal 72 siegħa f'temperatura ambjentali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi sinjali vizibbli ta' deterjorament.

Din il-medicina hija għal użu ta' darba biss; Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Pemetrexed Accord

Is-sustanza attiva hi pemetrexed. ml wieħed ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 25 mg pemetrexed.

Kunjett wieħed ta' 4 ml ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 100 mg pemetrexed

Kunjett wieħed ta' 20 ml ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 500 mg pemetrexed

Kunjett wieħed ta' 34 ml ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 850 mg pemetrexed

Kunjett wieħed ta' 40 ml ta' konċentrat fih pemetrexed disodium hemipentahydrate ekwivalenti għal 1000 mg pemetrexed

Is-sustanzi l-oħra huma citric acid, L-methionine, monothioglycerol, sodium hydroxide, hydrochloric acid, concentrated and monothioglycerol, sodium hydroxide, hydrochloric acid, konċentrat u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Pemetrexed Accord fih sodium").

Kif jidher Pemetrexed Accord u l-kontenut tal-pakkett:

Pemetrexed Accord huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni go kunjett tal-ħġieġ. Huwa soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra ċara.

Kull pakkett ta' Pemetrexed Accord fih kunjett wiehed li fih jew 4 ml, 20 ml, 34 ml jew 40 ml ta' konċentrat.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona, 08040, Spanja

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, 32009,

il-Greċja

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Dan il-fuljett kien rive dut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

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

Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi

1. Uża teknika aseptika matul id-dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġhoti ta' l-infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Accord li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ġhoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni ta' pemetrexed irid jiġi dilwit sa 100 ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/ml(0.9%)sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jinghata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
4. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalcju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
5. Qabel ma jinghataw, prodotti mediċinali mġhotija permezz ta' injezzjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
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

Hżin

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ingħatat prova tagħha għal 72 siegħa f'temperatura ta' 20 °C sa 25°C.

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

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Pemetrexed Accord 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed Accord 500 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed Accord 1000 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

pemetrexed

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tibda tuża 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.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew 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:

7. X'inhum Pemetrexed Accordu għalxiex jintuża
8. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pemetrexed Accord
9. Kif għandek tuża Pemetrexed Accord
10. Effetti sekondarji possibbli
11. Kif taħżen Pemetrexed Accord
12. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Pemetrexed Accordu għalxiex jintuża

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

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

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

Pemetrexed Accord 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 Accord jintuża wkoll fil-kura ta' pazjenti b'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 Accord

Tużax Pemetrexed Accord

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal pemetrexed jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk qiegħda tredda', trid twaqqaf it-treddigh waqt il-kura b'Pemetrexed Accord.
- jekk hadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tieħu tilqima kontra l-yellow fever.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tal-isptar jew l-infermier tiegħek qabel tuża Pemetrexed Accord.

Jekk bhalissa għandek jew fil-passat kellek xi problemi fil-kliewi, kellek lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar fl-isptar għaliex jista' jkun li ma tkunx tista' tiehu Pemetrexed Accord.

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

Jekk kellek jew se jkollok kura permezz tar-radżazzjoni, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax meta tiehu Pemetrexed Accord, kmieni jew tard fil-kura jista' jkollok reazzjoni għar-radżazzjoni.

Jekk dan l-aħħar haġt xi tilqim, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax hemm il-possibbiltà li dan jikkawża xi effetti ħżiena meta tiehu Pemetrexed Accord.

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

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

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tingħata lil tfal u adolexxenti peress li m'hemm x esperjenza b'din il-medicina fit-tfal u fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Medicini ohra u Pemetrexed Accord

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu xi medicini għall-uġiġħ jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal medicini msejja "medicini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi" (NSAIDs), fosthom medicini li jinxtraw mingħajr riċetta tat-tabib (bħal ibuprofen). Hemm ħafna tipi ta' NSAIDs b'tal ta' żmien ta' attività differenti. It-tabib tiegħek jgħidlek liema medicini tista' tiehu u meta tista' teħodhom skond id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' Pemetrexed Accord 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 għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu medicini li jissejju *proton pump inhibitors* (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole u rabeprazole) użati għat-trattament ta' ħruq ta' stonku u rigurgitazzjoni tal-aċtu.

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

Tqala

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju potenzjali li tiehu Pemetrexed Accord waqt it-tqala. In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Pemetrexed Accord u għal 6 xhur wara li jirċievu l-aħħar doża.

Treddigh

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'Pemetrexed Accord.

Fertilità

L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 3 xhur wara l-kura b'Pemetrexed Accord u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Pemetrexed Accord u sa 3 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt il-kura jew fit-3 xhur ta' wara li tkun haġt il-kura, hu parir mingħand it-tabib tiegħek jew l-ispizjar tiegħek. Pemetrexed Accord jista' jaffettwa l-

abilità tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek biex tiehu parir dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda l-kura.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Pemetrexed Accord fih sodium

Pemetrexed Accord 100 mg fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri esenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Pemetrexed Accord 500 mg fih 54 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 2.7% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Pemetrexed Accord 1000 mg fih 108 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. 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 Accord

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Accord hi 500 milligramma għal kull metru kwadru ta' l-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 ittardjata skond l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek. Qabel ma' jingħatalek, it-trab ta' Pemetrexed Accord jiġi mħallat ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride, mill-ispiżjar ta' l-isptar, infermier jew tabib.

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

Meta tuża Pemetrexed Accord flimkien ma' cisplatin:

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

Ġeneralment l-infużjoni tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra:

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

Supplimentazzjoni b'vitamini: it-tabib tiegħek jordnalek folic acid (vitamina) orali jew xi prodott multivitaminiku li fih folic acid (350 sa 1000 microgramma) li trid tiehu darba kuljum waqt it-trattament b'Pemetrexed Accord. Trid tiehu mill-inqas 5 dozi matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' Pemetrexed Accord. Trid tkompli tiehu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Pemetrexed Accord. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B₁₂ (1000 microgramma) fil-ġimgħa ta' qabel li tingħata Pemetrexed Accord u mbagħad madwar kull 9 ġimgħat (li jikkorrispondu għal 3 korsijiet ta' kura b'Pemetrexed Accord). 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-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ghandek minnufih tghid lit-tabib tieghek jekk tinnota xi haga minn dawn li gejjin:

- Deni jew infezzjoni (rispettivament, komuni jew komuni hafna): jekk ghandek temperatura ta' 38°C jew aktar, gharqan jew ghandek sinjali ohra ta' infezzjoni (peress li jista' jkollok celluli bojod tad-demmm inqas min-normal, li huwa komuni hafna). L-infezzjoni (sepsis) tista' tkun serja u tista' twassal ghall-mewt.
- Jekk tibda thoss ugigh f'sidrek (komuni) jew ikollok il-qalb thabbat b'rata mgħaġġla (mhux komuni).
- Jekk thoss ugigh, hmura, nefha jew griehi f'halqek (komuni hafna).
- Reazzjoni allergika: jekk tizviluppa raxx fil-gilda (komuni hafna) / sensazzjoni ta' hruq jew tingiz (komuni), jew deni (komuni). B'mod rari, ir-reazzjonijiet tal-gilda jistghu jkunu serji u jwasslu ghall-mewt. Ghamel kuntatt mat-tabib tieghek jekk ikollok raxx sever jew hakk jew jkollok hafna nfafet (Is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew Toxic epidermal necrolysis).
- Jekk thossok ghajjen, thossok li gej xi hass hazin, tispicca bla nifs facilment, jew jekk tidher pallidu (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni hafna).
- Jekk ikollok telf ta' demm mill-hanek, mill-immieher jew mill-halq jew telf ta' demm li ma jistax jieqaf, awrina li ghandha kulur hamrani jew jaghti fir-roza, ikollok tbengil li mhux mistenni (peress li jista' jkollok inqas plejtlits fid-demmm min-normal, li huwa komuni).
- Jekk f'daqqa wahda thossok qed/a taqta' nifsek, ugigh qawwi f'sidrek jew soghla b'katarru li jkun fih id-demmm (mhux komuni) (tista' tindika xi cappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekondarji ohrajn ta' Pemetrexed Accord jistghu jinkludu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw izjed minn 1 minn kull 10 persuni)

Infezzjoni

Faringite (griżmejn jugghu)

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

Livell baxx ta' celluli bojod tad-demmm

Livell baxx ta' emoglobina

Ugigh, hmura, nefha u griehi f'halqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-gilda

Gilda li twaqqa' l-qxur

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

Telqa (gheja)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Infezzjoni fid-demmm

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

Ghadd baxx ta' plejtlits

Reazzjoni allergika

Telf ta' fluwidi mill-gisem

Tibdil fit-toghma

Hsara fin-nervituri motorji li tista' tikkawza dgħufija tal-muskoli u atrofiya (thassir) l-aktar fid-dirghajn u fir-riglejn

Hsara fin-nervituri sensorji li tista' tikkawza telf ta' sensazzjoni, ugigh ta' hruq u mixja mxengla

Sturdament

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

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

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

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

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

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

Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti r-rotob

Sindromu ta' Stevens-Johnson (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda u fil-membrani mukożi li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)

Nekroliżi epidermali tossika (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)

Disturb awtoimmuni li jirriżulta f'raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riglejn, id-dirghajn u l-addome

Infjammazzjoni tal-ġilda kkaratterizzata mill-presenza ta' bullae mimlijin b'fluwidu

Fraġilità tal-ġilda, infafet u ulċerazzjonijiet u l-ġilda trabbi qoxra

Ħmura, uġiġħ u nefħa l-aktar tar-riglejn

Infjammazzjoni tal-ġilda u tax-xaħam ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)

Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)

Il-ġilda tinfjamma, ikun hemm il-ħakk, tiħmar, tinqasam u tiħrax

Ponot li jhokku b'mod intensiv

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

Tip ta' dijabete fejn il-kawża prinċipali tkun patoloġija tal-kliewi

Disturb tal-kliewi li tinvolvi l-mewt taċ-ċelluli epitiljali tat-tubuli li jifformaw it-tubuli renali

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

Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji qegħdin jinkwetawk.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Pemetrexed Accord

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS.

Din il-medicina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

Soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni : Il-prodott għandu jintuża immedjatament. Meta ppreparati kif suppost, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed, giet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' friġġ.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi sinjali viżibbli ta' deterjorament.

Din il-medicina hija għal użu ta' darba biss; Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispjazzar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Pemetrexed Accord

Is-sustanza attiva hi pemetrexed.

Pemetrexed Accord 100 mg: Kunjett wiehed ta' trab fih 100 milligramm ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate)

Pemetrexed Accord 500 mg: Kunjett wiehed ta' trab fih 500 milligramm ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate)

Pemetrexed Accord 1000 mg: Kunjett wiehed ta' trab fih 1000 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 dilwizzjoni mill-persuna inkarigata li tipprovdi l-kura.

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, hydrochloric acid u sodium hydroxide (ara sezzjoni 2 "Pemetrexed Accord fih sodium").

Kif jidher Pemetrexed Accord u l-kontenut tal-pakkett:

Pemetrexed Accord huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ġo kunjett tal-ħġieġ.

Huwa trab lajofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar li jagħti fl-aħdar.

Kull pakkett ta' Pemetrexed Accord fih kunjett wiehed ta' Pemetrexed Accord.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, 32009,

il-Greċja

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Dan il-fuljett kien rive dut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

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

Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi

1. Uża teknika aseptika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġhoti ta' l-infuzjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Accord li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ġhoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Pemetrexed Accord 100 mg
Irikostitwixxi kull kunjett ta' 100mg b'4.2 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

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

Pemetrexed Accord 1000 mg
Irikostitwixxi kull kunjett ta' 1000 mg b'40 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab ikun inhall kompletament. Is-soluzzjoni li tirriżulta hija ċara u tvarja minn bla kulur sa kulur safrani jew safrani fl-aħdar mingħajr ma tiġi affettwata b'mod negattiv il-kwalità tal-prodott. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi bejn 6.6 u 7.8. **Ikun meħtieġ iżjed dilwizzjoni.**
4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/ml(0.9%)sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jinghata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalcju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
6. Qabel ma jinghataw, prodotti mediċinali li mgħotija permezz ta' injezzjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jntrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

Hżin

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed ingħatat prova tagħha għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°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 normalment m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni tkun seħħet f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

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

Anness IV

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

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

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

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

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

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