

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Baxter 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed Baxter 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pemetrexed Baxter 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemexetred disodium).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih madwar 11 mg ta' sodium.

Pemetrexed Baxter 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemexetred disodium).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih madwar 54 mg ta' sodium.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. (Trab għal konċentrat).

Trab lajofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar ħadrani.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

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

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

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

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

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

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

Požoloġija

Pemetrexed Baxter flimkien ma' cisplatin

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

Pemetrexed Baxter mogħti waħdu

F'pazjenti ttrattati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Baxter 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-ghada ta' l-ghoti ta' pemetrexed. Il-kortikosterojd għandu jkun ekwivalenti għal 4 mg ta' dexamethasone meħud b'mod orali darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Biex tonqos it-tossiċità, il-pazjenti ttrattati b'pemetrexed għandu jingħatawllhom ukoll supplimenti ta' vitamini (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jieħdu b'mod orali folic acid jew xi prodott multivitaminiku li jkun fih folic acid (minn 350 sa 1,000 mikrogramma) kuljum. Għandhom jieħdu mill-inqas hames 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-dem, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ghoti ta' kull kimoterapija għandhom jingabru 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 ikollu involvement fit-tumur.

Aġġustamenti tad-doża

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

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

^a Dawn il-kriterji jissodisfaw id-definizzjoni ta’ ≥CTC Grad 2 ta’ fsada tal-Kriterji ta’ Tossiċità Komuni 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 Baxter m’għandux jingħata sakemm il-valur jerga jkun inqas jew ugwali għal dak li l-pazjent kellu qabel ma bdiet it-terapija. It-trattament għandu jitkompla skont il-linji gwida f’Tabella 2.

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

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

^b Minbarra n-newrotossiċità

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fi studji kliniċi, ma kienx hemm indikazzjoni li pazjenti ta' 65 sena jew aktar għandhom riskju akbar ta' reazzjoni avversa 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 Baxter m'għandux użu rilevanti f'mesoteljoma plewrali malinna u f'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar.

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

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni permezz ta' tneħħija mill-kliwi. Fi studji kliniċi, pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' ≥ 45 mL/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża 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 Baxter huwa għal użu għal ġol-vina. Pemetrexed Baxter 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 Baxter, u għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ta' Pemetrexed Baxter qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pemetrexed jista' jissopprimi l-funzjoni tal-mudullun kif manifestat min-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-oġhla tossicità 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-newtrogenja, newtrogenja bid-deni, u infezzjoni b'newtrogenja ta' Grad 3/4, f'pazjenti li ngħataw folic acid u vitamina B₁₂ qabel ma nbeda t-trattament. Għalhekk, il-pazjenti kollha ttrattati b'pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jieħdu folic acid u vitamina B₁₂ bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossiċità relatata mat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

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

Ġew studjati numru insuffiċjenti ta' pazjenti bi tneħħija tal-l-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 mhumx steroidi (NSAIDs) bħal ibuprofen, u acetylsalicylic acid (> 1.3 g kuljum) minn jumejn qabel, dakinhar, u sa jumejn wara l-ġħoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

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

Kienu rrapportati komplikazzjonijiet renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntūża 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 minn qabel 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-konċentrazzjonijiet fil-plażma jew fit-tneħħija ta' pemetrexed b'doża nnormalizzata meta mqabbla ma' pazjenti li ma kellhomx akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju. Għalhekk, qabel it-trattament b'pemetrexed wiehed jista' jikkunsidra li jneħhi l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju iżda jista' ma jkunx neċessarju.

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

Każijiet kardjovaskulari serji, fosthom infart mijokardijaku 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 bdew it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

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

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

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva meta jiehdu t-trattament b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.6).

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara t-trattament b'pemetrexed. Attenzjoni partikulari għandha tingħata lil dawn il-pazjenti u għandha tintuża l-kawtela meta jingħataw sustanzi oħra li jżidu s-sensittività għar-radjazzjoni.

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

Eċċipjenti

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

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

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

Dan il-prodott mediċinali fih 54 mg ta' sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 2.7 % tat-teħid massimu ta' kuljum ta' 2 g ta' sodium irrakkomandat mid-WHO għal adult.

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

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni mill-kliewi permezz ta' sekrezzjoni tubulari u fuq skala iżgħar permezz ta' filtrazzjoni glomerulari. Jekk jingħataw sustanzi nefrotossici (eż. aminoglikosidi, diuretiċi li jaħdmu fuq il-liwja tubulari, komposti tal-platinu, cyclosporin) fl-istess żmien, dawn jistgħu jwasslu għal dewmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. Din il-kombinazzjoni għandha ssir b'kawtela. Jekk ikun neċessarju, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

L-ġhoti fl-istess żmien ta' sustanzi li wkoll ikollhom sekrezzjoni tubulari (eż. probenecid, penicillin) jista' potenzjalment iwassal għal dewmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. L-attenzjoni hi meħtieġa meta dawn is-sustanzi jingħataw flimkien ma' pemetrexed. Jekk ikun neċessarju, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

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

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

Fin-nuqqas ta' tagħrif dwar l-interazzjoni potenzjali ma' NSAIDs li jkollhom half-life itwal bħal piroxicam jew rofecoxib, l-ghoti ta' pemetrexed fl-istess żmien f'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn hafifa għal moderata għandu jitwaqqaf mill-anqas minn 5 ijiem qabel, dakinhar u sa mill-inqas jumejn wara l-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' tossiċità, speċjalment majelosuppressjoni u tossiċità gastrointestinali.

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

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

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

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

Użu fl-istess żmien mhux rakkomandat: vaċċini 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 jista' jkollhom it-tfal /Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'pemetrexed, u għal 6 xhur wara li jkunu temmew it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

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

Tqala

M'hemmx tagħrif mill-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 wiehed ma jistax jeskludi li jkun hemm xi reazzjonijiet avversi fit-tarbija li titredda'. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-terapija b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, kien irrappurtat li pemetrexed jista' jikkawża l-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 irrapportati b'mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni huma t-naqqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtopenija, lewkopenija, tromboċitopenija; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidher bħala anoressija, dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, faringite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, żieda fit-aminotransferases, alopeċja, għeja, dihidratazzjoni, 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 irrispettivament mill-kawsalità assoċjata ma' pemetrexed użat jew bħala trattament ta' monoterapija jew flimkien ma' cisplatin mill-istudji prinċipali ta' reġistrazzjoni (JMCH, JMEI, JMDB, JMEN u PARAMOUNT) u mill-perjodu wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

L-ADRs huma mnizzla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. Bħala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna: $\geq 1/10$; komuni: $\geq 1/100$ sa $< 1/10$; mhux komuni: $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$; rari: $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$; rari hafna: $< 1/10,000$ u mhux magħruf (ma tistax tittieghed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzlin f'ordni skont is-severità, mill-iktar sal-inqas waħda serja.

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

Sistema tal-Klassifikazzjon i tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermoipoder mite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenija Lewkopenija Tnaqqis fl-emoglobina	Newtopenija bid-deni Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits	Panċitopenija	Anemija emolitika awtoimmu ni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament Tibdil fit-togħma	Inċident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoraġġja intrakranjali			

Sistema tal-Klassifikazzjon i tal-Organ i (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Distrubi fl-ghajnejn		Konguntivite Ghajnejn xotti Żieda fit-tixrid tad-dmugh Keratokongunti vite sicca Edima fil-kappell tal-ghajn Mard fis-superfiċje tal-ghajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaku Arittmija	Infart mijokardijaku Mard tal-arterji koronarji Anġina Arritmja supraventrikulari			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Embolizmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoressija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Uġigh addominali	Emoraġġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Kolite ^e Emorraġija rettali Esofaġite			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase		Epatite		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx Tqaxxir tal-ġilda	Eritema multiforme Urtikarja Iperpigmentazzjoni Hakk Alopeċja		Eritema	Nekroliżi epidermali tossika ^b Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b Pemfigojd Dermatite bl-infafet Epidermolizi bullosa akkwizita Edima eritematuża ^f Pseudoċellulite Dermatite Ekżema Prurigo	

Sistema tal-Klassifikazzjon i tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Tnaqqis fit-tnehhija tal-kreatinina Żieda fil-kreatinina fid-demmm	Insuffiċjenza tal-kliwi Tnaqqis fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika Nekrozi tubulari tal-kliwi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Ġheja	Ugħigh fis-sider Deni Ugħigh Edima Infjammazzjoni fil-mukuża				
Investigazzjonijiet		Żieda fil-gamma-glutamyl transferase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Pulmonite minhabba radjazzjoni Esofagite minhabba radjazzjoni	Fenomeni fejn reġgħu deħru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

^a bi jew mingħajr newtropsenja

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremajiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi ta' doża eċċessiva li ġew irrapportati jinkludu: newtropsenja, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polinewropatija sensitiva, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: 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-demmm 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 għandha iżjed minn obbjettiv wieħed li taħdem billi tfixxkel proċessi metabolici kruċjali li jiddipendu mill-folat u li huma essenzjali għar-replikazzjoni taċ-ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'iżjed minn obbjettiv wieħed billi jinibbixxi thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), u glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), li huma enzimi dipendenti fuq il-folat u huma kruċjali għall-bijosintesi *de novo* tan-nukleotidi thymidine u purine. Pemetrexed jiġi ttrasportat ġewwa 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 jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz ta' l-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u fil-fatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-koncentrazzjoni u sseħħ f'ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f'tessuti normali. Ġewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom *half-life* itwal li jwassal biex l-azzjoni 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 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 ttrattati b'pemetrexed u cisplatin kellhom medjan ta' vantaġġ ta' sopravivenza klinikament sinifikanti ta' 2.8 xhur fuq pazjenti li rċew cisplatin wahdu.

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

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

Parametru ta' effikaċja	Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju u ttrattati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Sopravivenza globali medjana (xhur) (95 % CI)	12.1 (10.0 – 14.4)	9.3 (7.8 – 10.7)	13.3 (11.4 – 14.9)	10.0 (8.4 – 11.9)

	Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju u ttrattati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
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 fit-trattament (xhur) (95 % CI)	4.5 (3.9 – 4.9)	2.7 (2.1 – 2.9)	4.7 (4.3 – 5.6)	2.7 (2.2 – 3.1)
Log rank p-value ^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-addoċċ u ttrattati (N = 225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N = 167)

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

L-informazzjoni hija limitata f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna ttrattati b'pemetrexed wahdu. Bħala medicina 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 (non-small cell lung cancer, kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar), it-tieni linja ta' trattament

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

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

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Żmien ta' sopravivenza (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan (m)	8.3	7.9
▪ 95 % CI għal medjan	(7.0 – 9.4)	(6.3 – 9.2)
▪ HR	0.99	
▪ 95 % CI għal HR	(.82 – 1.20)	
▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri	.226	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (.82 – 1.16)	
Żmien sal-falliment tat-trattament (TTTF –xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (.71 -.997)	
Respons (n: 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 tittratta; n = daqs tal-popolazzjoni kollha

NSCLC, l-ewwel linja ta' trattament

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

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

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

L-analiżi ta' l-impatt ta' l-istologija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet differenzi statistikament sinifikanti fis-sopravivenza skont il-ferġa ta' trattament, ara t-tabella hawn taht.

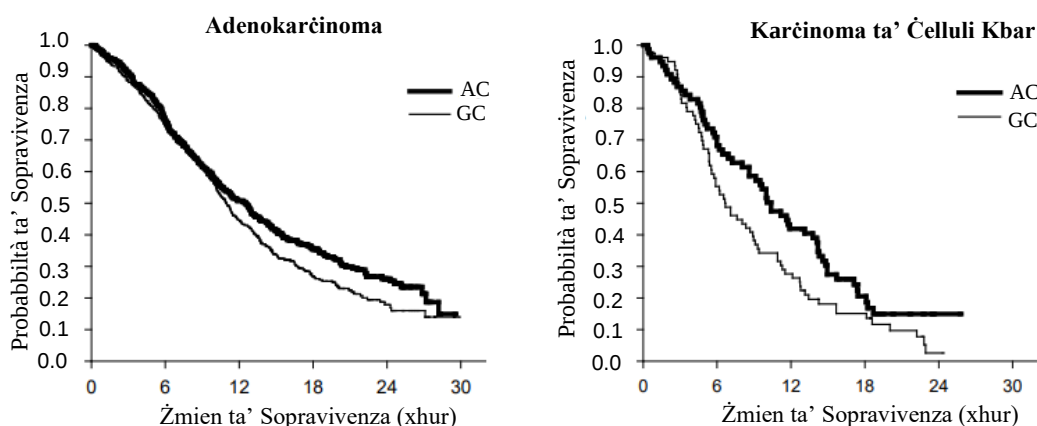
Tabella 7 L-Effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-ewwel linja ta' trattament tal-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar– popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.

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

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

^a 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'hemm inferjorità ($p < .001$).

Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istoloġija



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

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

NSCLC, trattament ta' manteniment

JMEN

Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-plaċebo, open-label, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed flimkien mal-aħjar trattament ta' sosteniment (BSC) ($n = 441$) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' BSC ($n = 222$) f'pazjenti b'NSCLC lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV) u li magħmlux progress

wara 4 ċikli ta' trattament doppju (doublet) tal-ewwel linja li kien fiha Cisplatin jew Carboplatin flimkien ma' Gemcitabine, Paclitaxel jew Docetaxel. Trattament doppju tal-ewwel linja li kien fiha pemetrexed ma kinitx inkluzi. Il-pazjenti kollha inkluzi f'dan l-istudju kellhom stat ta' ghemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċewew trattament ta' manteniment sakemm ma kienx hemm progress fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà bdew jiġu kkalkulati minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li ntemmet l-ewwel linja (l-induzzjoni) ta' trattament. Il-pazjenti rċewew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed u 3.5 ċikli ta' placebo. Kien hemm total ta' 213- il pazjent (48.3%) li temmew ≥ 6 ċikli u total ta' 103 pazjenti (23.4%) li temmew ≥ 10 ċikli ta' trattament b'pemetrexed.

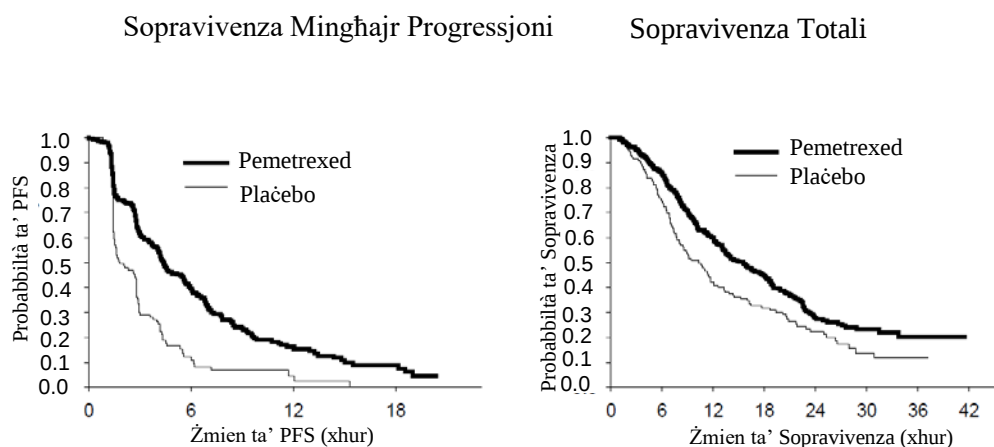
L-istudju lahaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed fuq dik il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (hazard ratio = 0.60, 95% CI = 0.49-0.73, $p < 0.00001$). 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 giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istologija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra daww fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip 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 dwaw fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (n= 481) kien ta' 15.5 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 10.3 xhur għall-fergħa tal-placebo, hazard ratio = 0.70 (95% CI = 0.56-0.88, $p = 0.002$). Meta tinkludi l-fażi tal-induzzjoni l-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwaw fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip 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'istologija ta' squamous cell ma jindikaw ebda vantaġġ ta' pemetrexed fuq placebo.

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

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



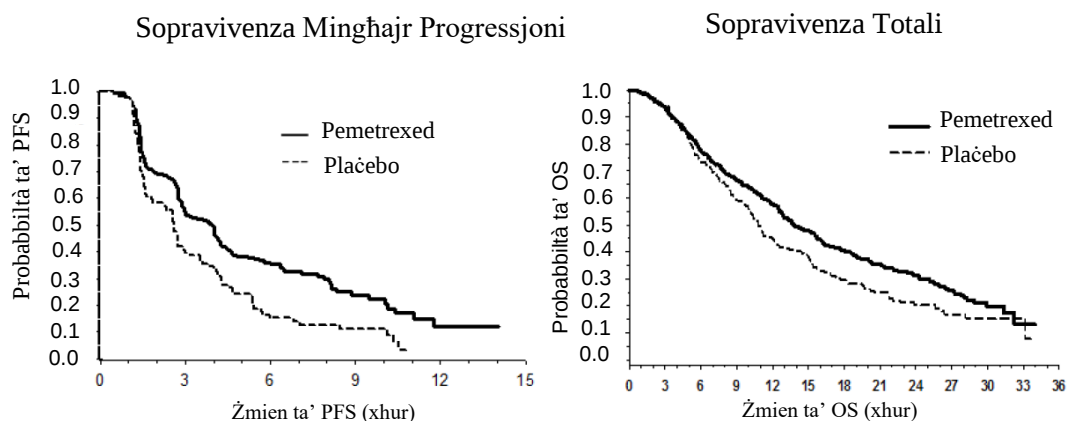
PARAMOUNT

Studju ta' Fazi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkompliġa ta' manteniment 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 (NSCLC) u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), hliet meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous u li ma wrew ebda progress wara 4 ċikli ta' trattament primarju doppju ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew it-trattament b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jieħdu trattament ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għat-trattament inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula biex jirċievu t-trattament ta' manteniment irid ikollhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Iż-żmien medjan mill-bidu tat-trattament inizjali b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin sal-bidu tat-trattament ta' manteniment kien ta' 2.96 ta' xahar kemm fil-fergħa ta' pemetrexed u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju rċewew it-trattament ta' manteniment sakemm kien hemm avanz fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li t-trattament primarju (inizjali) kien komplut. Pazjenti rċewew medjan ta' 4 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed u 4 ċikli ta' placebo. Total ta' 169 pazjent (47.1%) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed, li jirrappreżentaw għallinqas 10 ċikli shah ta' pemetrexed.

L-istudju lahaq il-punt primarju tiegħu u wera tiġib 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 mkejja mill-bidu tat-trattament primarju inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, il-medjan tal-PFS evalwat mill-investigatur kien ta' 6.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 5.6 ta' xahar għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.59, 95% CI = 0.47-0.74).

Wara li nbeda t-trattament b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), it-trattament b'pemetrexed kien statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95% CI=0.64-0.96, p=0.0195). Fil-ħin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu hajjin jew ma baqghux jiġu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett fit-trattament b'pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inkluzi stadju tal-marda, rispons fil-bidu, ECOG PS, stat ta' tipjip, sess, istologija u età) u simili għal dak osservat fl-analiżi mhux aġġustati ta' OS u PFS. Ir-rati ta' sopravivenza għall-ewwel sena u għat-tieni sena għal pazjenti fuq pemetrexed kienu ta' 58% u 32% rispettivament meta mqabbla ma' 45% u 21% għal pazjenti fuq placebo. Mill-bidu tat-trattament primarju inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, l-OS medjan tal-pazjenti kien ta' 16.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 14.0 xhur għall-fergħa ta' placebo (hazard ratio= 0.78, 95% CI= 0.64-0.96). Il-persentaġġ ta' pazjenti li rċewew trattament wara l-istudju kien ta' 64.3% għal pemetrexed u 71.7% għal placebo.

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

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed mhumieq 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-vijabbiltà 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 jissuggerixxi 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 Ċiniż kif ukoll fl-istudju Ames. Fl-istudju mikronuklejiku *in vivo* li sar fil-gurdien, deher li pemetrexed huwa klastogeniku.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibilitajiet

Pemetrexed huwa fizikament inkompatibbli ma dilwenti li fihom calcium, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer. Il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra hliet ma' dawg imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

Pemetrexed Baxter 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
18-il xahar

Pemetrexed Baxter 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
sentejn

Soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni

L-istabbiltà kimika u fizika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed giet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' frigġ (2 °C sa 8 °C). 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-risponsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa bejn 2 °C u 8 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali

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

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

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

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I ta' 10 mL b'tapp tal-lasktu tal-chlorobutyl li fih 100 mg ta' pemetrexed
Pakkett b'kunnett wiehed.

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

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I ta' 50 mL b'tapp tal-lasktu tal-chlorobutyl li fih 500 mg ta' pemetrexed
Pakkett b'kunnett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

1. Uża teknika aseptika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġhoti ta' l-infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Baxter li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ġhoti ta' l-ammont miksub fuq it-tikketta.
3. Pemetrexed Baxter 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
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.

Pemetrexed Baxter 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
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.

Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab ikun infall 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-ġhoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-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'kontatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kontatt mal-membrani mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhuwiex visikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-estraważjoni ta' pemetrexed. Ġew irrapporati xi każijiet ta' estravażjoni ta' pemetrexed, li ma ġewx meqjusa bħala serji mill-investigatur. L-estraważjoni għandha tiġi kkontrollata permezz tal-prattika lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhuwiex visikanti.

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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht,
L-Olanda

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

EU/1/22/1705/001
EU/1/22/1705/002

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Il-Ġermanja

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).

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U 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' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium).
Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett fih 25 mg/mL ta' pemetrexed.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Għall-użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx 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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, L-Olanda

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

EU/1/22/1705/001

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

TIKKETTA TAL-KUNJETT Preżentazzjoni ta' 100 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Baxter 100 mg trab għal konċentrat
pemetrexed
Għall-użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

100 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

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

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium).
Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett ikun fih 25mg/mL ta' pemetrexed.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Għall-użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx 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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht, L-Olanda

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

EU/1/22/1705/002

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-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT Preżentazzjoni ta' 500 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Baxter 500 mg trab għal konċentrat
pemetrexed
Għall-użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA'SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

500 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Pemetrexed Baxter 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexed Baxter 500 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 Baxter u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pemetrexed Baxter
3. Kif għandek tuża Pemetrexed Baxter
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Pemetrexed Baxter
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Pemetrexed Baxter u għalxiex jintuża

Pemetrexed Baxter hija mediċina li tintuża fit-trattament tal-kanċer.

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

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

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

Pemetrexed Baxter jintuża wkoll fit-trattament 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 Baxter

Tużax Pemetrexed Baxter

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tal-isptar qabel ma tuża Pemetrexed Baxter.

Jekk bħalissa għandek jew fil-passat kellek xi problemi fil-kliewi, kellem lit-tabib tiegħek jew lill-ispiżjar tal-isptar għaliex jista' jkun li ma tkunx tista' tiehu Pemetrexed Baxter.

Qabel kull infużjoni ser jittehdulek 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 Baxter. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jbidel id-doża jew jistenna ftit iehor biex

jagħtik it-trattament skont il-kundizzjoni ġenerali tiegħek u jekk l-ġhadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek ikun baxx wisq. Jekk tkun qed tingħata cisplatin ukoll, it-tabib tiegħek ser jara li tkun idratat sew u li qabel u wara li tingħata cisplatin tingħata trattament xieraq kontra r-rimettar.

Jekk kellek jew se jkollok trattament permezz tar-radjazzjoni, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax jista' jkollok reazzjoni għar-radjazzjoni kmieni jew tard meta tiegħu Pemetrexed Baxter.

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 Baxter.

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 Baxter.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini ohra u Pemetrexed Baxter

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu xi medicini għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal medicini msejja "medicini anti-infjammatorji li mhumix steroidi" (NSAIDs), fosthom medicini li jinxtraw mingħajr riċetta tat-tabib (bħal ibuprofen). Hemm ħafna tipi ta' NSAIDs b'tul ta' żmien ta' attività differenti. It-tabib tiegħek jgħidlek liema medicini tista' tiegħu u meta tista' teħodhom skont id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' Pemetrexed Baxter 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 humix NSAIDs.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tal-isptar jekk qed tiegħu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini ohra, inkluż medicini mingħajr riċetta.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, **għid lit-tabib tiegħek**. L-użu ta' Pemetrexed Baxter għandu jiġi evitat waqt it-tqala. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju potenzjali li tiegħu Pemetrexed Baxter waqt it-tqala. In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Pemetrexed Baxter u għal 6 xhur wara li tingħata l-aħħar doża.

Treddigh

Jekk qieghda tredda', għid lit-tabib tiegħek.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Pemetrexed Baxter.

Fertilità

L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 3 xhur wara t-trattament b'Pemetrexed Baxter u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Pemetrexed Baxter u sa 3 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt it-trattament jew fit-3 xhur ta' wara li tkun ħadt it-trattament, hu parir mingħand it-tabib tiegħek jew l-ispizjar tiegħek. Pemetrexed Baxter jista' jaffettwa l-kapaċità tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek biex tiegħu parir dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda t-terapija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Pemetrexed Baxter fih sodium

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

Din il medicina fih inqas minn mmol 1 (23 mg) ta' sodium f'kull kunjett, jiġifieri tista' tgħid li huwa 'nieqes mis-sodium'.

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

Din il medċina fih 54 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali f'melh għat-tisjir/ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 2.7 % tat-teħid massimu fid-dieta rrakkomandat ta' kuljum ta' sodium għal adult.

3. Kif għandek tuża Pemetrexed Baxter

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

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

Meta tuża Pemetrexed Baxter flimkien ma' cisplatin:

It-tabib jew spiżjar ta' l-isptar jaħdem id-doża li għandek b'zonn skont it-tul u l-piż tiegħek. Cisplatin ukoll jingħata b'infużjoni f'wahda mill-vini tiegħek, u jingħata madwar 30 minuta wara li tkun spiċċat l-infużjoni ta' Pemetrexed Baxter. L-infużjoni ta' cisplatin iddum 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 b'zonn tiehu l-ġurnata ta' qabel, dakinhar u l-ġurnata ta' wara t-trattament b'Pemetrexed Baxter. Din il-medċina tingħatalek sabiex titnaqqas il-frekwenza u s-severità ta' reazzjonijiet fil-ġilda li tista' tesperjenza waqt it-trattament tiegħek kontra l-kanċer.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għandek minnufih tgħid lit-tabib tiegħek jekk tinnotta 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-demem inqas min-normal, li huwa komuni ħafna). L-infezzjoni (sepsis) tista' tkun serja u tista' twassal għall-mewt.
- Jekk tibda thoss uġiġh f'sidrek (komuni) jew ikollok il-qalb thabbat b'rata mgħaġġla (mhux komuni).
- Jekk thoss uġiġh, ħmura, nefħa jew griġhi f'halqek (komuni ħafna).

- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni ħafna) / 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 ħafna nfafet (Is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew Toxic epidermal necrolysis).
- Jekk thossok għajjen, thossok sturdut, tispicċa bla nifs faċilment jew jekk tidher pallidu (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni ħafna).
- Jekk ikollok telf ta' demm mill-ħanek, mill-immieher jew mill-ħalq jew telf ta' demm li ma jistax jieqaf, awrina li għandha kulur ħamrani jew jagħti fir-roża, ikollok tbengi li mhux mistenni (peress li jista' jkollok inqas plejtlits fid-demm min-normal, li huwa komuni).
- Jekk f'daqqa waħda thossok qed taqta' nifsek, uġiġħ qawwi f'sidrek jew sogħla b'katarru li jkun fih id-demm (mhux komuni) (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekondarji oħrajn ta' Pemetrexed Baxter jistgħu jinkludu:

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

Infezzjoni

Faringite (griżmejn juġġu)

Ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demm)

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm

Livell baxx ta' emoglobina

Uġiġħ, ħmura, nefha jew griġi f'ħalqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Ġilda li twaqqa' l-qxur

Testijiet tad-demm anormali li juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi

Telqa (Gheja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Infezzjoni fid-demm

Deni b'ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demm)

Għadd baxx ta' plejtlits

Reazzjoni allergika

Telf ta' fluwidi mill-ġisem

Tibdil fit-togħma

Ħsara fin-nervituri motorji li tista' tikkawża dgħjufija tal-muskoli u atrofija (thassir) l-aktar fid-dirgħajn u fir-riġlejn

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

Sturdament

Infjammazzjoni jew nefha tal-konguntive (il-membrana li tiksi l-kpiepel tal-ġhajnejn u tgħatti l-abjad tal-ġhajn)

Ġhajn xotta

Ġhajnejn idemmghu

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

Nefha tal-kpiepel tal-ġhajnejn

Disturbi fl-ġhajn b'xuttaġni, dmugh, irritazzjoni u/jew uġiġħ

Insuffiċjenza kardijaka (Kondizzjoni li taffettwa l-qawwa tal-ippumpjar tal-muskoli tal-qalb)

Ritmu mhux regolari tal-qalb

Indiġestjoni

Stitikezza

Uġiġħ addominali

Fwied: žieda fil-kimiċi fid-demm magħmula mill-fwied

Žieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda

Ħakk fil-ġilda

Raxx mal-ġisem fejn kull marka tidher bħal ċirku aħmar
Twaqqigh ta' xagħar
Urtikarja
Kliwi jieqfu jahdmu
Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi
Deni
Uġigh
Fluwidu żejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefħa
Uġigh fis-sider
Infjammazzjoni u ulċerazzjoni tal-membrana mukoża li tiksi l-passaġġ diġestif

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor, bojod tad-demem u tal-plejtlits
Attakk ta' puplesija
Tip ta' attakk ta' puplesija fejn tinstadd arterja li tghaddi għall-moħħ
Fsada ġewwa l-kranju
Aġina (Uġigh tas-sider ikkawżat minn tnaqqis fil-fluss tad-demem lill-qalb)
Attakk tal-qalb
Djuqija jew sadd tal-arterji koronarji
Żieda fir-ritmu tal-qalb
Tnaqqis fid-distribuzzjoni tad-demem 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' demem aħmar jgħajjat mill-anu
Fsada fil-passaġġ gastrointestinali
Fqigh tal-musrana
Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-esofagu
Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-musrana l-kbira, fejn jista' jkun hemm ukoll fsada intestinali
jew rettali (dehret biss flimkien ma' cisplatin)
Infjammazzjoni, edima, eritema u ulċerazzjoni tas-superfiċje mukożali tal-esofagu kkawżat minn
terapija ta' radjazzjoni
Infjammazzjoni tal-pulmun ikkawżat minn terapija ta' radjazzjoni

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

Rari ħafna (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-presenza ta' bullae mimlijin b'fluwidu
Fragilità tal-ġilda, nfafet u ulċerazzjonijiet u l-ġilda trabbi qoxra
Hmura, uġigh 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 (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli)
Tip ta' dijabete fejn il-kawża prinċipali tkun patoloġija tal-kilwa
Disturb tal-kliwi li jinvolvi l-mewt ta' ċelluli epitiljali tat-tubuli li jiffurmaw it-tubuli renali

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Pemetrexed Baxter

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. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna 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, ġew ippruvati għal 24 siegħa f'temperatura (2 °C sa 8 °C) ta' friġġ.

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ 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 Baxter

Is-sustanza attiva hi pemetrexed.

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

Pemetrexed Baxter 100 mg: Kull kunjett fih 100 milligramm ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium)

Pemetrexed Baxter 500 mg: Kull kunjett fih 500 milligramm ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium)

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 tipprovi l-kura.

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

Pemetrexed Baxter huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni go kunjett tal-ħġieġ ta' 10 mL jew 50 mL b'tapp tal-lasktu. Huwa trab lajofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar ħadrani.

Huwa disponibbli f'pakketti ta' kunjett 1.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542 CE
Utrecht
L-Olanda

Manifattur

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Il-Ġermanja

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

België/Belgique /Belgien

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: + 32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

Baxter Holding B.V.
Тел.: +31 (0)30 2488 911

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Česká republika

BAXTER CZECH spol. s r.o.
Tel: +420 225 774 111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 31701-0
info_de@baxter.com

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 (0)30 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel: +43 1 71120 0
austria_office_healthcare@baxter.com

España

Baxter S.L.
Tel: +34 91 678 93 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 488 37 77

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

Hrvatska

Baxter Healthcare d.o.o.
Tel: +385 1 6610314

Ireland

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: +357 25 37 24 25

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 20634

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}>

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 jingħata 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-ġħoti ta' l-infuzjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Baxter li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffacilita l-ġħoti ta' l-ammont miksub fuq it-tikketta.
3. Pemetrexed Baxter 100 mg
Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 100 mg b'4.2 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/mL pemetrexed.

Pemetrexed Baxter 500 mg

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

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

4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100 ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infuzjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infuzjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġħoti u boroż ta' l-infuzjoni miksija bil-polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalcju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
6. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali 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 jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni: L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infuzjoni ta' pemetrexed għandhom isiru b'attenzjoni kif isir b'sustanzi oħra kontra l-kanċer u potenzjalment tossiċi. Hu 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.