

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' trab fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

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 jew solidu lajofilizzat abjad għal ofwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi huwa indikat bħala monoterapija fit-tieni linja ta' trattament f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku. Dan hliet meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Pemetrexed Fresenius Kabi flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Fresenius Kabi 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-infuzjoni 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 sezzjoni 6.2 kif ukoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża).

Pemetrexed Fresenius Kabi mogħti wahdu

F'pazjenti ttrattati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Fresenius Kabi hi ta' 500 mg/m² BSA mogħtija b'infuzjoni 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-ġhada ta' l-ġhoti 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 ttrattati b'pemetrexed għandu jingħatawllhom ukoll supplimenti ta' vitamini (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jieħdu b'mod orali folic acid jew xi prodott multivitaminiku li jkun fih folic acid (minn 350 sa 1,000 mikrogramma) kuljum. Għandhom jieħdu mill-inqas hames doži ta' folic acid matul is-sebat ijiem qabel tingħatalhom l-ewwel doża ta' pemetrexed, u dan is-suppliment għandhom jibqgħu jieħdu matul il-kors kollu ta' terapija u għal 21 ġurnata wara li jieħdu l-aħħar doża ta' pemetrexed. Il-pazjenti għandhom jirċievu wkoll injezzjoni intramuskolari ta' vitamina B₁₂ (1,000 mikrogramma) matul il-ġimgħa ta' qabel ma jieħdu l-ewwel doża ta' pemetrexed u mbagħad darba kull tliet ċikli. L-injezzjonijiet sussegwenti ta' vitamina B₁₂ jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

Il-Monitoraġġ

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz ta' l-għadd shiħ taċ-ċelluli tad-dem, inkluz l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ġhoti 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 jehtieġ 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' tumur.

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustament tad-doża fil-bidu ta' kull ċiklu sussegwenti għandu jkun ibbażat fuq l-għadd ematoloġiku l-iktar baxx jew fuq l-ogħla tossicità li mhijiex ematoloġika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. It-trattament jista' jiġi ttardjata 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 Fresenius Kabi jintuża bħala sustanza wahdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

TABELLA 1 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' pemetrexed (bħala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin – Tossicitàjiet	
L-għadd l-iktar baxx ta' ANC $< 500/\text{mm}^3$ u l-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits $\geq 50,000/\text{mm}^3$	75 % tad-doża ta' qabel (kemm pemetrexed kif ukoll cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits $< 50,000/\text{mm}^3$ hu x'inhu l-għadd l-iktar baxx ta' ANC	75 % tad-doża ta' qabel (kemm pemetrexed kif ukoll cisplatin)

L-ghadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000 /mm ³ bi fsada ^a , hu x'inhw l-ghadd l-iktar baxx ta' ANC	50 % tad-doża ta' qabel (kemm pemetrexed kif ukoll cisplatin)
--	---

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

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossicitajiet li mhumiex ematologiċi $\geq$ Grad 3 (barra n-newrotossicità), Pemetrexed Fresenius Kabi m'għandux jingħata sakemm il-valur jerga jkun inqas jew ugwali għal dak li l-pazjent kellu qabel ma bdiet it-terapija. It-trattament għandhu jitkompla skont il-linji gwida f' Tabella 2.

TABELLA 2 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Fresenius Kabi (bhala sustanza waħdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin– Tossicitajiet li mhumiex ematologiċi^{a,b}		
	Doża ta' pemetrexed (mg/m²)	Doża ta' cisplatin (mg/m²)
Kull tossicità ta' Grad 3 jew 4 minbarra mukożite	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Kull dijarrea li teħtieġ trattament fi sptar (irrispettivament mill-grad) jew dijarrea ta' Grad 3 jew 4	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Mukożite ta' Grad 3 jew 4	50 % tad-doża ta' qabel	100 % tad-doża ta' qabel

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

^b Minbarra n-newrotossicità

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

TABELLA 3 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' pemetrexed (bhala sustanza)		
Grad CTC^a	Doża ta' pemetrexed (mg/m²)	Doża ta' cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100 % tad-doża ta' qabel	100 % tad-doża ta' qabel
2	100 % tad-doża ta' qabel	50 % tad-doża ta' qabel

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

It-trattament bi Pemetrexed Fresenius Kabi għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent ikollu xi tossicità ematologiċa jew tossicità li mhijiex ematologiċa ta' Grad 3 jew 4 wara li d-doża tkun tnaqqset darbtejn jew minnufih jekk tkun osservata newrotossicità 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 Fresenius Kabi m'għandu l-ebda użu rilevanti għall-indikazzjoni f'mesoteljoma plewrali malinna u f'kanċer tal-pulmun mhux b'celluli żgħar

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

(Formula Standard Cockcroft & Gault jew Metodu tat-tnehhija mis-serum Tc99m-DPTA biex tigi kkalkulata r-Rata ta' Filtrazzjoni Glomerulari)

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni permezz ta' tnehhija mill-kliewi. Fi studji klinici, pazjenti bi tnehhija tal- krejatinina 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 tnehhija tal- krejatinina 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 Fresenius Kabi hija għal użu għal ġol-vina. Pemetrexed Fresenius Kabi għandha tingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti.

Għal pprekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tamministra Pemetrexed Fresenius Kabi, u għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwizzjoni ta' Pemetrexed Fresenius Kabi qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsima 6.1.

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma ħadux kortikosteroidi qabel ma nbeda it-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 tnehhija tal- krejatinina ta' inqas minn 45 ml/min. Għalhekk, l-użu ta' pemetrexed mhux rakkomandat f'pazjenti bi tnehhija tal-

krejatinina ta' < 45 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

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

Kienet rapportata komplikazzjonijiet renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntuża flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn seħħew dawn il-każijiet, hafna pazjenti kellhom fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' dawn il-komplikazzjonijiet, li kienu jinkludu d-diżidratazzjoni jew l-eżistenza minn qabel ta' pressjoni għolja jew tad-dijabete. Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrapportati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħrajn. Hafna minn dawn l-episodji għaddew hekk kif pemetrexed ġie rtirat. Ilpazjenti 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 it-trattament b'pemetrexed wieħed jista' jikkunsidra li jneħħi l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju iżda jista' ma jkunx neċessarju.

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

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

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

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

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew 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 reġgħu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija ġimghat jew snin qabel.

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

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

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

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

F'pazjenti li jkollhom insuffiċjenza renali ħafifa 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'dozi għoljin għandu jkun evitat minn jumejn qabel, dakinhar u sa jumejn wara l-ġhoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

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

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

Użu fl-istess żmien mhux rakkomandat: Vaċċini ħajjin attenwati (flief 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 inattiv jekk ikun jeżisti (poljomajelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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 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, żieda fit-aminotransferases, alopeċja, gheja, diżidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li dehru b'mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens- Johnson u Toxic epidermal necrolysis.

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

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

L-ADRs huma mnizzla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. Bħala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja:

komuni ħafna: $\geq 1/10$; 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 ħafna: $< 1/10,000$ u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzlin f'ordni ta' l-iżjed serju sa l-inqas serju.

Tabella 4. Il-frekwenzi tal-grad i kollha tal-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawwalità mill-istudji prinċipali ta' reġistrazzjoni: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMDB (pemetrexed u cisplatin versus gemcitabine 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-Klassifikazzjoni tal-Organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-demem 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-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-togħma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Incident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoraġġija intrakranjali			
Disturbi fl-għajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Żieda fit-tixrid tad-dmugħ Keratokonguntivite sicca Edima fil-kappell tal-għajn Mard fis-superfiċje tal-għajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Arittmija	Anġina Infart mijokardjaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikular			

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organ (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
			i			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Emboliżmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoreksija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Uġiġħ addominali	Emoraġġija rettali Emoraġġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransfera se Żieda fl-aspartate aminotransfera se		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esfoljazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazzjoni Ħakk 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-kliwi u fis-sistema urinarka	Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina Żieda fil-kreatinina fid-dem ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika Nekrozi tubular renali
Disturbi ġenerali	Ġheja	Deni				

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organ (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Ugħigh Edima Ugħigh fis-sider Infjammazzjoni mukoż				
Investigazzjonijiet		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minhabba radjazzjoni Pulmonite minhabba radjazzjoni	Fenomeni fejn reġgħu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

^a bi jew mingħajr newtropenja

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremijiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu 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 tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Pemetrexed huwa sustanza antifolatika, antikanċerogenika u għandu iżjed minn obbjezziv wieħed.

Jahdem billi jfixkel proċessi metabolici kruċjali li jiddependu mill-folat u li huma essenzjali għar-replikazzjoni taċ-ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'izjed minn objettiv 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 jittiehed ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-zewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jeħel magħha l-folat. La darba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz ta' l-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u fil-fatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-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.

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 hađu 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 rċewew cisplatin waħdu.

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

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

	Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju u ttrattati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
Parametru ta' effikaċja	Pemetrexed / cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed / cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Sopravivenza globali medjana (OS) (xhur)	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 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 ferġhat

^b Fil-ferġha 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 (uġiġh u qtuġh ta' nifs) assoċjati ma' mesoteljoma plewrali malinna kien dimonstrat fil-fergħa ta' pemetrexed /cisplatin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-fergħa ta' cisplatin waħdu (218-il pazjent) 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' 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 waħdu. Bħala medicina wehida pemetrexed kienet studjata, f'64 pazjent b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu ħadu ebda kimoterapija oħra, f'doża ta' 500 mg/m². Il-rata ta' respons globali kienet ta' 14.1%.

NSCLC, it-tieni linja ta' trattament

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f'ħafna 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 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-istoloġija ta' NSCLC fuq is- sopravivenza totali (OS) wriet id-differenzi ta' pemetrexed kontra docetaxel għal kull tip ta' istoloġija minbarra l-istoloġiji li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu tat-tip squamous (n=399, 9.3 kontra 8.0 xhur, HR aġġustat = 0.78; 95% CI = 0.61-1.00, p = 0.047) u istoloġija ta' karċinoma b'tip ta' ċellula squamous (n=172, 6.2 kontra 7.4 xhur, HR aġġustat = 1.56; 95% CI = 1.08-2.26, p = 0.018). Ma ġewx osservati differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' pemetrexed fis-sottogruppi istoloġiċi.

Informazzjoni klinika limitata, minn studju separat, kkontrollat u, randomised ta' Fażi 3, tissuggerixxi li l-informazzjoni dwar l-effikaċja (OS, sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)) għal pemetrexed huma simili bejn il-pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel b'docetaxel (n=41) u pazjenti li ma rċewewx 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	(0.82 - 1.20)	
▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri	0.22	
	6	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (0.82 – 1.16)	
Żmien sal-falliment tat-trattament (TTTF – xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (0.71 - 0.997)	
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' Fażi 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 IIIB jew IV) u li qatt ma ħadu ebda kimoterapija, wera li pemetrexed flimkien ma' cisplatin (popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Tittratta (ITT) n = 862) laħaq l- endpoint primarju u wera effikaċja klinika simili għal gemcitabine flimkien ma' cisplatin (ITT n=863) fis OS (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 PC m'humix inferjuri għal GC.

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

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

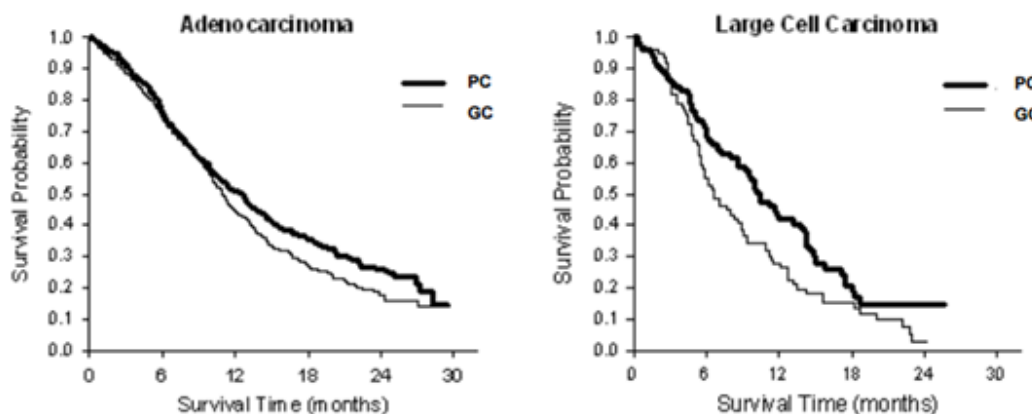
Tabella 7 L-Effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-linja ta' trattament tal-kanċer tal-NSCLC– popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.

Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi	Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI)				Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI)	Valur-p ta' superjorità
	Pemetrexed + Cisplatin		Gemcitabine + Cisplatin			
Popolazzjoni ITT (N = 1725)	10.3 (9.8 – 11.2)	N=862	10.3 (9.6 – 10.9)	N=863	0.94 ^d (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 taħt il-marġni ta' 1.17645 li turi li m'hemmx inferjorità (p <.001).

Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istoloġija



Taqsir: PC= pemetrexed+cisplatin; GC= gemcitabine+cisplatin

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

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

NSCLC, trattament ta' manteniment

JMEN

Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, open-label, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbell l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' manteniment b' pemetrexed flimkien mal-aħjar trattament ta' sosteniment (AKS) ($n = 441$) ma' dik ta' placebo flimkien ma' AKS ($n = 222$) f'pazjenti b'Kancer tal- 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' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċevew 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 rċevew 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; $p = 0.01192$).

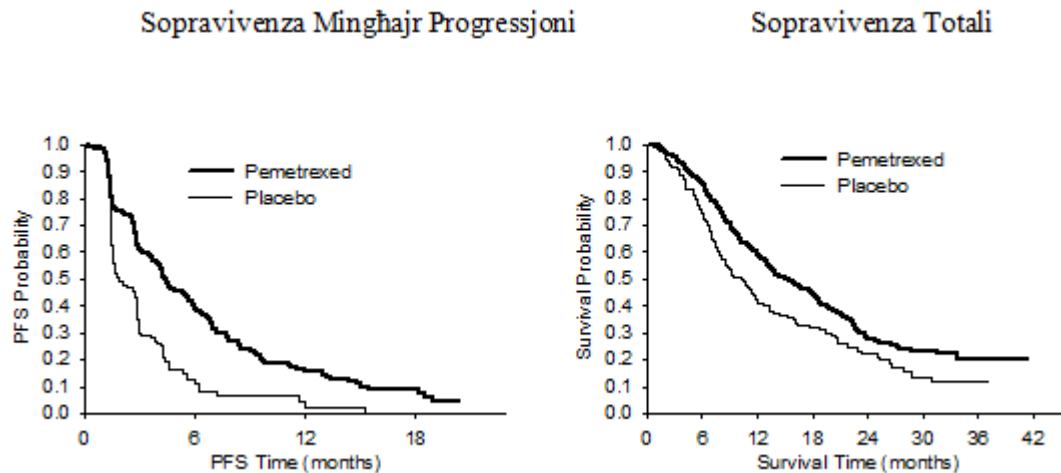
Konsistenti ma' studji oħra ta' pemetrexed, f'JMEN ġiet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istoloġija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l- iżjed tat-tip squamous ($n = 430$, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien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

I-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous:



PARAMOUNT

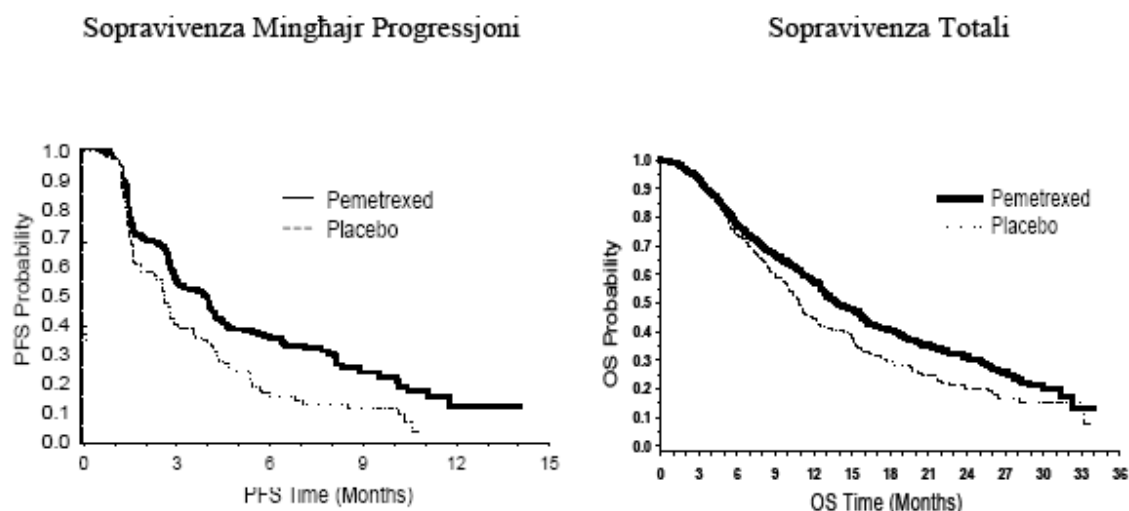
Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-plaċebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkompliġa ta' manteniment b' pemetrexed flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), hliet meta l-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 jiehdu trattament ta' manteniment b'pemetrexed jew plaċebo. 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' ghemil 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-plaċebo. 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' plaċebo. Total ta' 169 pazjent (47.1%) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed, li jirrappreżentaw għallinqas 10 ċikli shaħ ta' pemetrexed.

L-istudju lahaq il-punt primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed meta mqabbel mal-fergħa tal-plaċebo (n=472, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti; medjan ta' 3.9 ta' xahar u 2.6 ta' xahar rispettivament) (hazard ratio = 0.64, 95% CI = 0.51-0.81, p = 0.0002). L-istudju indipendenti tar-radjografiji tal-pazjenti kkonferma s-sejbiet tal-investigatur dwar l-evalwazzjoni tal-PFS. Għal daww il-pazjenti magħżula b'mod arbitrarju, kif mkejjel 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-plaċebo (hazard ratio = 0.59, 95% CI = 0.47-0.74).

Wara li nbeda it-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-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' plaċebo. 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' sopravivenza minghajr progressjoni (PFS) u Sopravivenza Totali (OS) għat-tkomplija ta' manteniment bi pemetrexed kontra placebo f'pazjenti b'NSCLC minbarra dawk fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (kkwantifikat permezz ta' għażla b'mod arbitrarju)



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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-għoti ta' pemetrexed bħala mediċina wehidha, il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed ġew evalwati f'dożi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m² infużi fuq perijodu ta' għaxar minuti f'426 pazjent bil-kanċer li kellhom diversi tumuri solidi.

Distribuzzjoni

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.

Bijotrasformazzjoni

Pemetrexed jiġi metabolizzat b'mod limitat fil-fwied.

Eliminazzjoni

Pemetrexed jiġi primarjament eliminat fl-awrina, b'70% sa 90% tad-doża mghotija 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'percentwali ta' 19.3%.

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

Linearità / non-linearità

L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' Pemetrexed jizdiedu proporzjonament mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi ċikli ta' trattament.

5.3 Taghrif 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 mnaqsa ta' fertilità u atrofija testikulari. Fi studju magħmul f'kelb tar-razza beagle, fejn ġiet mogħtija injezzjoni bolus minn gol-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 Ċiniż kif ukoll fl-istudju Ames. Fl-istudju mikronukleju in vivo li sar fil-ġurdien, deher li pemetrexed huwa klastogeniku.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)

Hydrochloric acid (E 507) (aġġustament ta' pH)

Trometamol (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 jithallat ma' prodotti mediċinali oħra.

Pemetrexed Fresenius Kabi fih trometamol bħala eċċipjent. Trometamol huwa inkompatibbli ma' cisplatin u jirriżulta fi degradazzjoni ta' cisplatin. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. Pajpijiet intravenużi għandhom jiġu fflaxxjati wara l-ghoti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh
sentejn

Soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni

Meta ppreparati kif suppost, is-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' Pemetrexed Fresenius Kabi ma jkun fihom ebda preservattiv antimikrobiku. L-istabbiltà kimika u fizika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' pemetrexed ġiet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' frigg.

Għall-infużjoni Soluzzjoni ta' pemetrexed, kimiċi u fiżiċi fl-istabbiltà użu ntweriet għal 21 jum f'temperatura refriġerati u 7 ijiem f'temperatura ta' 25°C. Minhabba l-fatt mikrobijologiku, il-prodott

għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużawx immedjatement, 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 f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C. , sakemm id-dilwizzjoni ma saritx f'ambjent asettiku, kontrollat u validat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux 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

Kunnett tal-ħġieġ, mingħajr kulur, ta' Tip I b'tapp tal-lasktu ta' 20 mm u ssigillat b'sigill tal-aluminju aħdar li jinqala' bis-saba', li fih 100 mg pemetrexed.

Pakkett b'kunnett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ieħor

- Uża teknika asettika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġhoti ta' l-infużjoni fil-vini.
- Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi li hemm bżonn. Kull kunnett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ġhoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
- Irrikostitwixxi kunjetti ta' 100 mg b'4.2 ml, ta' infużjoni intravenuża ta' 5 % glukozju li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed. Dawwar bil-mod kull kunnett 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**
- Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100 ml b'infużjoni ġol-vina ta' 5 % glukozju, u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
- 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.
- 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.
- 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-immanigġar 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. Nisa tqal għandhom jevitaw il-kuntatt ma' mediċini ċitotossiċi. Pemetrexed mhuwiex visikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-estraważjoni ta' pemetrexed. Ġew irrapportati xi każijiet ta' estravażjoni ta' pemetrexed, li ma ġewx meqjusa bħala serji mill-investigatur. L-estraważjoni għandha tiġi kkontrollata permezz tal-prattika

lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhumiex visikanti.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1115/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 lulju 2016

Data tal-aħħar ġdid: 21 April 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' trab fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab jew solidu lajofilizzat abjad għal ofwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

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

Hlief meta l-istologija turi li ċ-ċelluli jkunu l-iżjed tat-tip squamous, Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi huwa indikat bħala monoterapija fit-tieni linja ta' trattament f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku. Dan hlief meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Pemetrexed Fresenius Kabi flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Fresenius Kabi 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-infuzjoni 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 sezzjoni 6.2 kif ukoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża).

Pemetrexed Fresenius Kabi mogħti wahdu

F'pazjenti ttrattati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli zġħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Fresenius Kabi 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-ġhada ta' l-ġhoti ta' pemetrexed. Il-kortikosteroid għandu jkun ekwivalenti għal 4mg ta' dexamethasone meħud b'mod orali darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

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

Il-Monitoraġġ

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz ta' l-għadd shih taċ-ċelluli tad-dem, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ġhoti 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 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 toossiċità li mhijiex ematoloġika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. It-trattament jista' jiġi jttardjat 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 Fresenius Kabi jintuża bħala sustanza wahdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

TABELLA 1 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' pemetrexed (bħala sustanza)	
L-għadd l-iktar baxx ta' ANC < 500 /mm ³ u l-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits $\geq 50,000$ /mm ³	75 % tad-doża ta' qabel (kemm pemetrexed kif ukoll cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits $< 50,000$ /mm ³ hu x'inhu l-għadd l-iktar baxx ta' ANC	75 % tad-doża ta' qabel (kemm pemetrexed kif ukoll cisplatin)

L-ghadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000 /mm ³ bi fsada ^a , hu x'inhil l-ghadd l-iktar baxx ta' ANC	50 % tad-doża ta' qabel (kemm pemetrexed kif ukoll cisplatin)
--	---

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

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossicitajiet li mhumiex ematologiċi $\geq$ Grad 3 (barra n-newrotossicità), Pemetrexed Fresenius Kabi m'għandux jingħata sakemm il-valur jerga jkun inqas jew uguali 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 għal pemetrexed (bħala sustanza waħdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin– Tossicitajiet li mhumiex		
	Doża ta' pemetrexed (mg/m²)	Doża ta' cisplatin (mg/m²)
Kull tossicità ta' Grad 3 jew 4 minbarra mukożite	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Kull dijarrea li tehtieg 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' Tossicità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

^b Minbarra n-newrotossicità

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

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

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

It-trattament bi Pemetrexed Fresenius Kabi għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent ikollu xi tossicità ematologika jew tossicità li mhijiex ematologika ta' Grad 3 jew 4 wara li d-doża tkun tnaqqset darbtejn jew minnufih jekk tkun osservata newrotossicità 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 mehtieg li titnaqqas id-doża hlief f'dawk il-każijiet li huma rakkomandati għall-pazjenti kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika, Pemetrexed Fresenius Kabi m'għandu l-ebda użu rilevanti għall-indikazzjoni ta' mesoteljoma plewrali malinna u f'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

(Formula Standard Cockcroft & Gault jew Metodu tat-tnehhija 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- krejatinina ta' ≥ 45 ml/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża ħlief daww rakkomandati għall-pazjenti kollha. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' pemetrexed f'pazjenti bi tneħħija tal- krejatinina 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 Fresenius Kabi hija għal użu għal ġol-vina. Pemetrexed Fresenius Kabi għandha tingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti.

Għal pprekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel ma tmiss jew tamministra Pemetrexed Fresenius Kabi, u għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwizzjoni ta' Pemetrexed Fresenius Kabi qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkati fit-taqsima 6.1.

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pemetrexed jista' jissopprimi l-funzjoni tal-mudullun kif manifestat min-newtropsenja, mit-tromboċitopenja u mill-anemija (jew panċitopenja) (ara sezzjoni 4.8). Il-majelosoppressjoni normalment hija it-tossicità li tillimita d-doża. Waqt it-terapija, l-pazjenti għandhom ikunu monitorati għall-majelosoppressjoni u pemetrexed m'għandux jingħata lill-pazjenti qabel l-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 giet osservata fiċ-ċiklu ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

Ġie rrapportat li t-tossicità kienet inqas u kien hemm tnaqqis fit-tossicitàjiet kemm ematoloġiċi 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 nbedat-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-tossicità relatata mat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma ħadux kortikosteroidi qabel ma nbedat-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- krejatinina ta' inqas minn 45 ml/min. Għalhekk, l-użu ta' pemetrexed mhux rakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal- krejatinina ta' < 45 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'insuffiċjenza renali minn ħafifa għal moderata (tneħħija ta' krejatinina bejn 45 u

79 ml/min) għandhom jevitaw li jieħdu mediċini anti-infjammatorji li mhumex 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 ntuża flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn sehhew 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 irrapportati 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. Ilpazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarmet 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 jneħħi l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju iżda jista' ma jkunx neċessarju.

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

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

L-immunodipressjoni hija komuni f'pazjenti li jkollhom kanċer. Għalhekk, mhux rakkomandat li jingħataw vaċċini 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 it-trattament u sa 3 xhur wara. Huma rakkomandati miżuri ta' kontraċezzjoni jew l-astinenza. Minhabba li t-trattament b'pemetrexed jista' jikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu t-trattament.

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

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew 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 dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija ġimġat jew snin qabel.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali 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 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-prodotti mediċinali flimkien ma' pemetrexed għandha ssir b'kawtela. Jekk ikunu neċessarji, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

L-għoti fl-istess żmien ta' 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-mediċini jingħataw flimkien ma' pemetrexed.

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

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

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

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

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossici kollha

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

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

Użu fl-istess żmien mhux rakkomandat: Il-vaċċini ħajjin attenwati (ħlief 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 inattiv jekk ikun jeżisti (poljomajelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu hsara 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.

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

Tqala

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' pemetrexed f'nisa tqal iżda, bħal antimetaboliti oħra, hemm suspett li pemetrexed jikkawża difetti serji kongeniti meta jinghata 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 t-trattament b'pemetrexed tista' tikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu t-trattament.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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 ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar effetti mhux mixtieqa li ġew irrappurtati b'mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija u kemm jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropinja, lewkopinja, tromboċitopinja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidheru bħala anoressija, dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, faringite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, żieda fit-aminotransferases, alopeċja, gheja, diżidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li deheru 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-kawsalità 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 mniżżla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. Bħala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja:

komuni: $\geq 1/10$; 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 ħafna: $< 1/10,000$ u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżlin f'ordni ta' l-iżjed serju sa l-inqas serju.

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

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-demem 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-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-togħma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Incident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoraġġija intrakranjali			
Disturbi fl-għajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Żieda fit-tixrid tad-dmugħ Keratokonguntivite sicca Edima fil-kappell tal-għajnejn Mard fis-superfiċje tal-għajnejn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Aritmija	Anġina Infart mijokardjaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikulari			
Disturbi			Iskemija			

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux maghrufa
vaskulari			periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Embolizmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoreksija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugħigh addominali	Emoragġija rettali Emoragġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofagite Kolite ^e			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esfoljazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazzjoni Ħakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolit e bulloża akkwizita Edima eritematoża ^f Pseudocellulite Dermatite Ekzema Prurigo	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina Żieda fil-kreatinina fid-demmi ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika Nekrozi tubular renali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn	Ġheja	Deni Ugħigh				

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organ (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
jingħata		Edima Ugħigh fis-sider Infjammazzjoni mukoż				
Investigazzjonijiet		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofagite minħabba radjazzjoni Pulmonite minħabba radjazzjoni	Fenomenu fejn reġgħu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

^a bi jew mingħajr newtropenija

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremijiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu 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 tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Pemetrexed (pemetrexed) huwa sustanza antifolatika, antikancerogenika u għandu iżjed minn obbjettiv wiehed. Jahdem billi jfixxkel proċessi metaboliċi kruċjali li jiddipendu mill-folat u li huma

essenzjali għar-replikazzjoni taċ-ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'izjed minn objettiv 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 jittiehed ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-żewġ 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 ssehh 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.

Effikaċja klinika

Mesoteljoma

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

Matul l-istudju, sabiex titnaqqas it-tossiċità, 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' trattament fejn ingħatat il-medicina taht studju (mgħażula bl-addoċċ u ttrattati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċewew folic acid u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taht studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-riżultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit- tabella hawn taht:

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

	Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju u ttrattati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
Parametru ta' effikaċja	Pemetrexed / cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed / cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Sopravivenza globali medjana (OS) (xhur)	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 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 ferġhat

^b Fil-ferġha 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 (uġiġh u qtugħ ta' nifs) assoċjati ma'

mesoteljoma plewrali malinna kien dimonstrat fil-fergħa ta' pemetrexed /cisplatin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-fergħa ta' cisplatin wahdu (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' 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 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' 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 Jigu Ttrattati (ITT), n = 283) u 7.9 xhur f'pazjenti ttrattati b'docetaxel (ITT n = 288). Il-kimoterapija li ngħatat qabel ma kinitx tinkludi l-pemetrexed. Analizi ta' l-impatt ta' l-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali (OS) wriet id-differenzi ta' pemetrexed kontra docetaxel għal kull tip ta' istoloġija minbarra l-istoloġiji li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu tat-tip squamous (n=399, 9.3 kontra 8.0 xhur, HR aġġustat = 0.78; 95% CI = 0.61-1.00, p = 0.047) u istoloġija ta' karċinoma b'tip ta' ċellula squamous (n=172, 6.2 kontra 7.4 xhur, HR aġġustat = 1.56; 95% CI = 1.08-2.26, p = 0.018). Ma ġewx osservati differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' pemetrexed fis-sottogruppi istoloġiċi.

Informazzjoni klinika limitata, minn studju separat, ikkontrollat u, randomised ta' Fażi 3, tissuggerixxi li l-informazzjoni dwar l-effikaċja (OS, sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)) għal pemetrexed huma simili bejn il-pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel b'docetaxel (n=41) u pazjenti li ma rċewewx 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	(0.82 - 1.20)	
▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri	0.226	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (0.82 – 1.16)	
Żmien sal-falliment tat-trattament (TTTF – xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (0.71 - 0.997)	
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' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f'hafna 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 IIIb jew IV) u li qatt ma hađu 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 OS (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 PC m'humiex inferjuri għal GC.

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

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

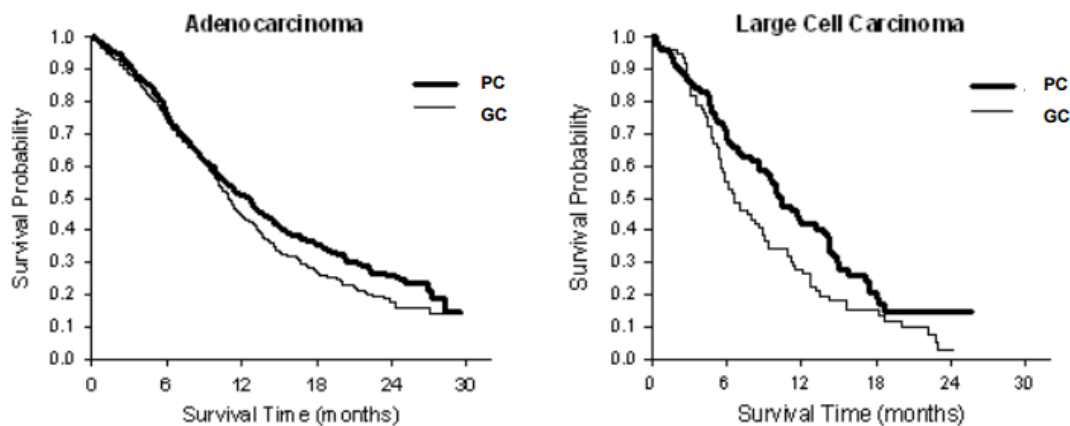
Tabella 7 L-Effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-linja ta' trattament tal-kanċer tal- NSCLC– popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.

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

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

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

Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istoloġija



Taqsir: PC= pemetrexed+cisplatin; GC= gemcitabine+cisplatin

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

Pazjenti trattati 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' plejtlis (1.8% kontra 4.5%, $p = 0.002$). Il-pazjenti kellhom bżonn ukoll ta' anqas għotjiet ta' erythropoietin/darbopoietin (10.4% kontra 18.1%, $p < 0.001$), G-CSF/GM-CSF (3.1% kontra 6.1%, $p = 0.004$), u preparazzjonijiet ta' ħadid (4.3% kontra 7.0%, $p = 0.021$).

NSCLC, trattament ta' manteniment

JMEN

Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, open-label, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' manteniment b' pemetrexed flimkien mal-aħjar trattament ta' sosteniment (AKS) ($n = 441$) ma' dik ta' placebo flimkien ma' AKS ($n = 222$) f'pazjenti b'Kancer tal- 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' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċewew trattament ta' manteniment sakemm ma kienx hemm progress fil- marda. L-effikaċja u s-sigurtà bdew jiġu kkalkulati minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li ntemmet l-ewwel linja (l-induzzjoni) ta' trattament. Il-pazjenti rċewew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament ta' manteniment 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; $p = 0.01192$).

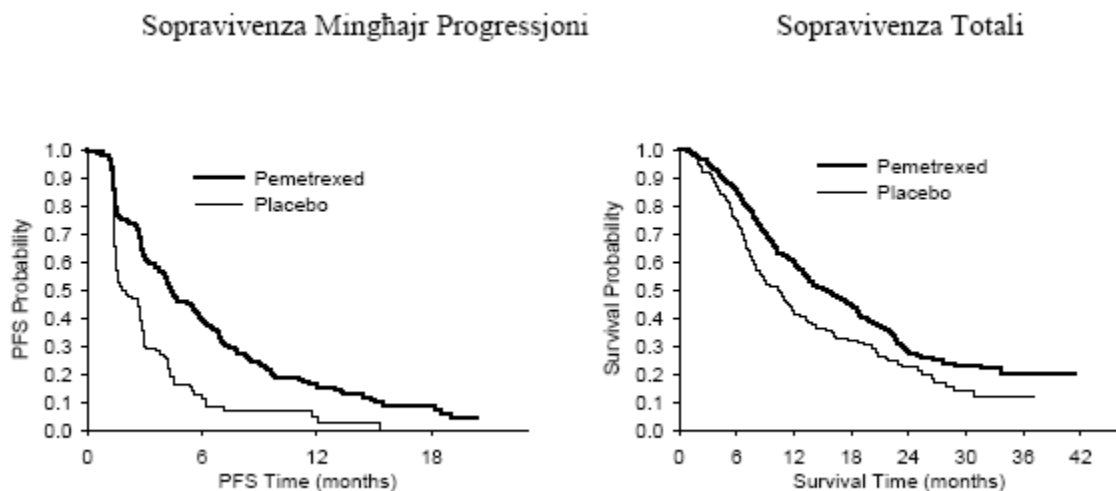
Konsistenti ma' studji ohra ta' pemetrexed, f'JMEN giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istoloġija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous ($n = 430$, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien ta'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

tinkludi l- fażi tal-induzzjoni l-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-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-rizultati 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 (OS) pemetrexed kontra placebo f'pazjenti b' NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous:



PARAMOUNT

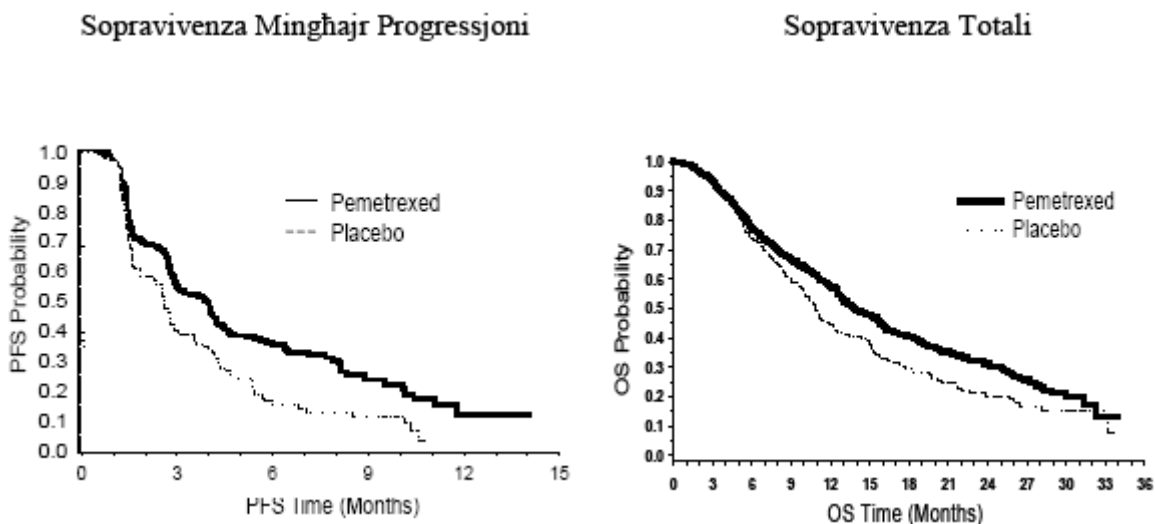
Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkompli ta' manteniment b' pemetrexed flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal- pulmuni mhux b'ċelluli żgħira u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), ħlief 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 jiehdu trattament ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju, 44.9% kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9% kellhom rispons ta' marda stabbli għat- trattament inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula biex jirċievu t-trattament ta' manteniment irid ikollhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Iż-żmien medjan mill- bidu tat-trattament inizjali 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) kienet kompluta. 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 sħaħ ta' pemetrexed.

L-istudju lahaq il-punt primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo (n=472, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti; medjan ta' 3.9 ta' xahar u 2.6 ta' xahar rispettivament) (hazard ratio = 0.64, 95% CI = 0.51-0.81, p = 0.0002). L-istudju indipendenti tar-radjografiji tal-pazjenti kkonferma s-sejbiet tal-investigatur dwar l-evalwazzjoni tal-PFS. Għal dawk il-pazjenti magħżula b'mod arbitrarju, kif

mkejjel mill-bidu tat-trattament 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 nbeda it-trattament b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), it-trattament bi pemetrexed kien statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95% CI=0.64-0.96, p=0.0195). Fil-hin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu ħajjin jew ma baqgħux jiġu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett fit-trattament 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 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 rċevew trattament 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 bi pemetrexed kontra placebo f'pazjenti b'NSCLC minbarra daww fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (kkwantifikat permezz ta' għażla b'mod arbitrarju)



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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhoti ta' pemetrexed bħala mediċina 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.

Distribuzzjoni

Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fiss ta' 9 l/m^2 . Studji *In Vitro* jindikaw li madwar 81% ta' pemetrexed jintrabat mal-proteini tal-plażma. Ir- rabta ma kinitx influwenzata b'mod partikolari minn gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi.

Bijotrasformazzjoni

Pemetrexed jiġi metabolizzat b'mod limitat fil-fwied.

Eliminazzjoni

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-krejinina ta' 90 ml/min). Il-varjabilità fit-tneħħija bejn il-pazjenti hija moderata f'perċentwali ta' 19.3%.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed mhumix influwenzati bl-għoti fl-istess hin ta' cisplatin. Is-supplimentazzjoni ta' folic acid b'mod orali u tal-vitamina B_{12} minn ġol-muskoli ma jinfluwenzawx il-farmakokinetika ta' pemetrexed.

Linearità / non-linearità

L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-oġġla konċentrazzjoni fil-plażma ta' Pemetrexed jiġdiedu proporzjonament mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi ċikli ta' trattament.

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)

Hydrochloric acid (E 507) (aġġustament ta' pH)

Trometamol (aġġustament ta' 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 jithallat ma' prodotti mediċinali oħra.

Pemetrexed Fresenius Kabi fih trometamol bħala eċċipjent. Trometamol huwa inkompatibbli ma' cisplatin u jirriżulta fi degradazzjoni ta' cisplatin. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. Pajpijiet intravenużi għandhom jiġu fflaxxjati wara l-għoti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ
sentejn

Soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni

Meta ppreparati kif suppost, is-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' Pemetrexed Fresenius Kabi ma jkun fihom ebda preservattiv antimikrobiku. L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' pemetrexed giet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' frigġ.

Għall-infużjoni Soluzzjoni ta' pemetrexed, kimiċi u fiżiċi fl-istabbiltà użu ntweriet għal 21 jum f'temperatura refriġerati u 7 ijiem 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 m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma saritx f'ambjent asettiku, kontrollat u validat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux 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

Kunnett tal-ħġieġ tubulari, mingħajr kulur, ta' Tip I b'tapp tal-lasktu ta' 20 mm u ssigillat b'sigill tal-aluminju aħdar li jinqala' bis-saba', li fih 500 mg pemetrexed. Pakkett b'kunnett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni iehor

- Uża teknika asettika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ghoti ta' l-infużjoni fil-vini.
- Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont
- żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ghoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
- Irrikostitwixxi kunjetti ta' 500 mg b'20 ml ta' infużjoni intravenuża ta' 5% glukożju 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.**
- Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerġa' jiġi dilwit sa 100 ml b' infużjoni ġol-vina ta' 5 % glukożju, u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
- 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.
- Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mġhotija permezz ta' injezzjoni jridu jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
- 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 immedjatement. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mal-membrani mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Nisa tqal għandhom jevitaw il-kuntatt ma' mediċini ċitotossiċi. 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.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1115/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 lulju 2016
Data tal-aħħar ġdid: 21 April 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq il-website tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wiehed ta' konċentrat fih 25 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kunnett wiehed ta' konċentrat ta' 4 ml fih 100 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kunnett wiehed ta' konċentrat ta' 20 ml fih 500 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kunnett wiehed ta' konċentrat ta' 40 ml fih 1,000 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Eċċipjent b'effett maġġur

Kunnett wiehed ta' konċentrat ta' 4 ml fih 964 mg hydroxypropylbetadex.

Kunnett wiehed ta' konċentrat ta' 20 ml fih 4820 mg hydroxypropylbetadex.

Kunnett wiehed ta' konċentrat ta' 40 ml fih 9640 mg hydroxypropylbetadex.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Il-konċentrat huwa soluzzjoni mingħajr kulur għal kemxejn safrani jew ħadrani fl-isfar.

Il-pH huwa bejn 6.8 u 7.8.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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).

Pemetrexed Fresenius Kabi 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- kemoterapija bbażata fuq il-platinum. Dan hliet meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

Pemetrexed Fresenius Kabi huwa indikat bħala monoterapija fit-tieni linja ta' trattament f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku. Dan hliet meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pemetrexed Fresenius Kabi għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib kwalifikat fl-użu ta' kimoterapija ta' kontra l-kanċer.

Požoloġija

Pemetrexed Fresenius Kabi flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Fresenius Kabi hi ta' 500 mg/m² tal-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' saġhtejn 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 l-jieħducisplatin (ara sezzjoni 6.2 kif ukoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża).

Pemetrexed Fresenius Kabi mogħti waħdu

F'pazjenti trattati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Fresenius Kabi 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-ghada 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 trattati 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 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-kreatinin għandha tkun ta' ≥ 45 ml/min.

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

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustament tad-doża fil-bidu ta' kull ċiklu sussegwenti għandu jkun ibbażat fuq l-għadd ematoloġiku l-iktar baxx jew fuq l-oghla tossicità li mhijiex ematoloġika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. It-trattament jista' jiġi ttardjat biex il-pazjent ikollu żmien biżżejjed 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 Fresenius Kabi jintuża bħala sustanza waħdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

TABELLA 1 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta’ pemetrexed (bhala sustanza wahdenija jew f’terapija kombinata) u cisplatin – Tossiċitajiet ematoloġiċi

L-għadd l-iktar baxx ta’ ANC < 500 /mm ³ u l-għadd l-iktar baxx ta’ plejtlits ≥ 50,000 /mm ³	75 % tad-doża ta’ qabel (kemm pemetrexed kif ukoll cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta’ plejtlits < 50,000 /mm ³ hu x’inhu l-għadd l-iktar baxx ta’ ANC	75 % tad-doża ta’ qabel (kemm pemetrexed kif ukoll cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta’ plejtlits < 50,000 /mm ³ bi fsada ^a , hu x’inhu l-għadd l-iktar baxx ta’ ANC	50 % tad-doża ta’ qabel (kemm pemetrexed kif ukoll cisplatin)

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

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossiċità), Pemetrexed Fresenius Kabi 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 (bhala sustanza wahdenija jew f’terapija kombinata) u cisplatin– Tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi ^{a, b}

	Doża ta’ pemetrexed (mg/m ²)	Doża ta’ cisplatin (mg/m ²)
Kull tossiċità ta’ Grad 3 jew 4 minbarra mukożite	75 % tad-doża ta’ qabel	75 % tad-doża ta’ qabel
Kull dijarrea li tehtiegħ trattament fi sptar (irrispettivament mill-grad) jew Mukożite ta’ Grad 3 jew 4	75 % tad-doża ta’ qabel	75 % tad-doża ta’ qabel
	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 Fresenius Kabi 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 (bhala sustanza wahdenija jew f’terapija kombinata) u cisplatin - Newrotossiċità

Grad CTC ^a	Doża ta’ pemetrexed (mg/m ²)	Doża għal cisplatin (mg/m ²)
0 – 1	100 % tad-doża ta’ qabel	100 % tad-doża ta’ qabel
2	100 % tad-doża ta’ qabel	50 % tad-doża ta’ qabel

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

It-trattament bi Pemetrexed Fresenius Kabi 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 hliet f' dawk il-każijiet li huma rakkomandati għall-pazjenti kollha.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika, Pemetrexed Fresenius Kabi 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- krejatinina ta' ≥ 45 ml/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża hliet dawk rakkomandati għall-pazjenti kollha. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' pemetrexed f' pazjenti bi tneħħija tal- krejatinina 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 Fresenius Kabi hija għal użu għal ġol-vina. Pemetrexed Fresenius Kabi għandha tingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti.

Għal pprekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tamministra Pemetrexed Fresenius Kabi, u għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni ta' Pemetrexed Fresenius Kabi 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).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Ġie rappurtat 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 it-trattament. Għalhekk, il-pazjenti kollha trattati b'pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jiehdu folic acid u vitamina B₁₂ bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossiċità relatata mat-trattati (ara

sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma kinux kortikosteroidi qabel ma nbeda it-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- krejatinina ta' inqas minn 45 ml/min. Għalhekk, l-użu ta' pemetrexed mhux rakkomandat f'pazjenti bi tneħħija tal- krejatinina ta' < 45 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

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

Kienet rappurtata komplikazzjonijiet renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntuża flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn sehhew dawn il-każijiet, hafna pazjenti kellhom fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' dawn il-komplikazzjonijiet, li kienu jinkludu d-diżidratazzjoni jew l-eżistenza minn qabel ta' pressjoni għolja jew tad-dijabete. Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrappurtati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħrajn. Hafna 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 it-trattament b'pemetrexed wieħed għandu jikkunsidra li jneħħi l- akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju iżda jista' ma jkunx neċessarju.

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

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

L-immunodipressjoni hija komuni f'pazjenti li jkollhom kanċer. Għalhekk, mhux rakkomandat li jingħataw vaċċini 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 it-trattament u sa 3 xhur wara. Huma rakkomandati miżuri ta' kontraċezzjoni jew l-astinenza. Minhabba li t-trattament b'pemetrexed jista' jikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu t-trattament.

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

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrappurtati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni

qabel, waqt jew wara t-trattament b'pemetrexed. Attenzjoni partikulari għandha tingħata lil dawn il-pazjenti u għandha tintuża l-kawtela meta jingħataw sustanzi oħra li jżidu s-sensittività għar-radjazzjoni.

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

F'pazjenti b'taħsir moderat għal sever tal-funzjonament tal-kliwi jista' jkun hemm akkumulazzjoni ta' cyclodextrins.

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

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

F'pazjenti li jkollhom il-kliwi jaħdmu normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min), dożi għolja ta' mediċini anti-inflammatorji 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-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-ġhoti ta' pemetrexed fl-istess żmien ma' NSAIDs (eż. Ibuprofen) jew acetylsalicylic acid f'dożi għoljin għandu jkun evitat minn jumejn qabel, dakinhar u sa jumejn wara l-ġhoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

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

Użu fl-istess żmien kontra-indikat

Il-vaċċin tal-yellow fever: riskju ta' mard vaċċinali generalizzat li jwassal għall-mewt (ara sezzjoni 4.3).

Użu fl-istess żmien mhux rakkomandat

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu hsara 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.

Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu hsara fuq livell ġenetiku. Irġiel li huma maturi sesswalment għandhom jingħataw parir biex jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni u biex ma jsirux missirijiet waqt it-trattament u sa 3 xhur wara.

Tqala

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk pemetrexed jgħaddix fil-halib uman u wieheh 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 tista' tikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu t-trattament.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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 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, trombocitopinja; 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, gheja, dižidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li deheru b'mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Toxic epidermal necrolysis.

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

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

L-ADRs huma mnizzla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. Bħala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja:

komuni ħafna: $\geq 1/10$; 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 ħafna: $< 1/10,000$ u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzlin f'ordni ta' l-iżjed serju sa l-inqas serju.

Tabella 4. Il-frekwenzi tal-grad i kollha tal-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawsalita' mill-istudji prinċipali ta' reġistrazzjoni: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMBD (pemetrexed u cisplatin versus gemcitabine 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-Klassifikazzjoni tal-Organ i (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-dem m u tas-sistema limfatika	Newtropsenja Lewkopsenja Tnaqqis fl- emoglobina	Newtropsenja bid-deni Tnaqqis fl- ghadd tal- plejtlits	Pancitopsenja	Anemija emolitika awtoimmu ni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit- toġhma Newropsenja motorja periferali Newropsenja sensorja periferali Sturdament	Inċident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoraġġija intrakranjali			
Distrubi fl-ghajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Żieda fit-tixrid tad-dmugh Keratokongunti vite sicca Edima fil- kappell tal-				

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organ (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux maghrufa
		għajn Mard fis-superfiċje tal-għajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Arittmija	Angina Infart mijokardjaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikulari			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Embolizmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoreksija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugħigħ addominali	Emoragġija rettali Emoragġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofagite Kolite ^e			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esofollazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazzjoni Ħakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolit e bulloża akkwiziżta Edima eritematoża ^f Pseudoċellulite	

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux maghrufa
					Dermatite Ekżema Prurigo	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina Żieda fil-kreatinina fid-dem ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika Nekrozi tubular renali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ġheja	Deni Uġiġħ Edima Uġiġħ fis-sider Infjammazzjoni mukoż				
Investigazzjonijiet		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minħabba radjazzjoni Pulmonite minħabba radjazzjoni	Fenomenu fejn reġġhu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

^a bi jew mingħajr newtrogenija

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremidajiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riglejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi ta' doża eċċessiva li ġew irrapportati jinkludu: newtrogenija, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polinewropatija sensitiva, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppressjoni tal-mudullun kif jixhdu n-newtrogenija, t-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk, jista' jkun hemm, infezzjoni kemm bid-deni jew mingħajr deni, dijarrea, u/jew mukożite. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taħt osservazzjoni u

jittiehdilhom l-ghadd tad-demmi u għandhom jirċievu terapija ta' support kif xieraq. Fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' pemetrexed għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' calcium folinate/ folinic acid.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'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 jittiehed ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-żewġ 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 ssehh 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.

Effikaċja klinika

Mesoteljoma

EMPHACIS, studju ta' fażi 3, single-blind, magħmul f'ħafna ċentri, andomised, bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra cisplatin, f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu ħadu ebda kimoterapija oħra, wera li pazjenti ttrattati bi pemetrexed u cisplatin kellhom medjan ta' vantaġġ ta' sopravivenza klinikament sinifikanti ta' 2.8 xhur fuq pazjenti li rċew cisplatin waħdu.

Matul l-istudju, sabiex titnaqqas it-tossiċità, 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 (OS) (xhur)	12.1 (10.0 - 14.4)	9.3 (7.8 -	13.3 (11.4 - 14.9)	10.0 (8.4 -
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)	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 -	45.5 % (37.8 - 53.4)	19.6 % (13.8 -
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-ferġa ta' pemetrexed/cisplatin, ntgħażlu bl-addoċ u ttrattati (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-ferġa ta' pemetrexed/cisplatin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-ferġa 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' trattament seħħet minhabba titjib fil-funzjoni tal-pulmun fil-ferġa ta' pemetrexed/cisplatin u deterjorazzjoni fuq medda ta' żmien fil-funzjoni tal-pulmun fil-ferġa ta' kontroll.

L-informazzjoni hija limitata f'pazjenti b'mesotelioma plewrali malinna ittrattati bi pemetrexed waħdu. Bħala mediċina 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' trattament

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

Informazzjoni klinika limitata, minn studju separat, kkontrollat u, randomised ta' Fażi 3, tissuggerixxi li l-informazzjoni dwar l-effikaċja (OS, sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)) għal pemetrexed huma simili bejn il-pazjenti li kienu ġew ittrattament 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 Fresenius	Docetaxel
Żmien ta' Sopravivenza (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan (m)	8.3	7.9
▪ 95 % CI għal medjan	(7.0 - 9.4)	(6.3 - 9.2)
▪ HR	0.99	
▪ 95 % CI għal HR	(0.82 - 1.20)	
▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri	0.226	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95 % CI)	0.97 (0.82 - 1.16)	
Żmien sal-falliment tat-trattament (TTTF – xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.3	2.1
	0.84 (0.71 - 0.997)	

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' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f'ħafna ċentri bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra gemcitabine flimkien ma' cisplatin f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (NSCLC) lokalment avanzat jew metastatiku (Stadju IIb jew IV) u li qatt ma ħadu ebda kimoterapija, wera li pemetrexed flimkien ma' cisplatin (popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Tittrattament (ITT) n = 862) lahaq l-endpoint primarju u wera effikaċja klinika simili għal gemcitabine flimkien ma' cisplatin (ITT n=863) fis OS (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 PC 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-istoloġija ta' NSCLC fuq is OS wriet differenzi statistikament sinifikanti fis-sopravivenza skont il-ferġha ta' trattament, ara t-tabella hawn taht.

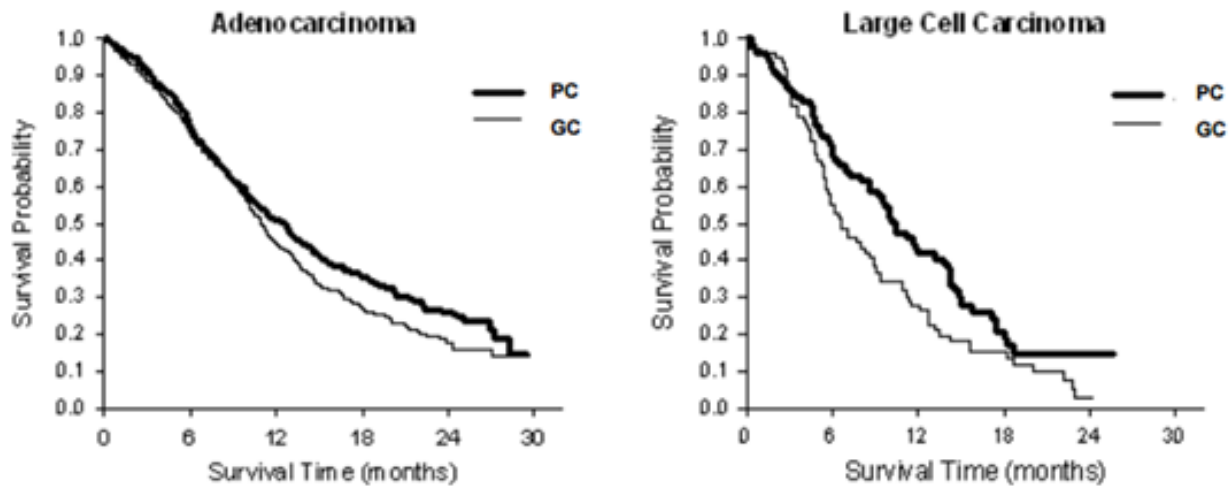
Tabella 7 L-Effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-linja ta' trattament tal-kanċer tal- NSCLC– popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.

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

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

Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istoloġija



Taqsir: PC= pemetrexed+cisplatin; GC= gemcitabine+cisplatin

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

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

NSCLC, trattament 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' trattament ta' manteniment bi pemetrexed flimkien mal-aħjar trattament ta' sosteniment (AKS) ($n = 441$) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' AKS ($n = 222$) f'pazjenti b'Kancer tal- 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' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċewew trattament ta' manteniment sakemm ma kienx hemm progress fil- marda. L-effikaċja u s-sigurtà bdew jiġu kkalkulati minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li ntemmet l-ewwel linja (l-induzzjoni) ta' trattament. Il-pazjenti rċewew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament ta' manteniment bi pemetrexed u 3.5 ċikli ta' 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' 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' plaċebo ($n = 581$, 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-plaċebo, hazard ratio= 0.79 (95% CI = 0.65 - 0.95; $p = 0.01192$).

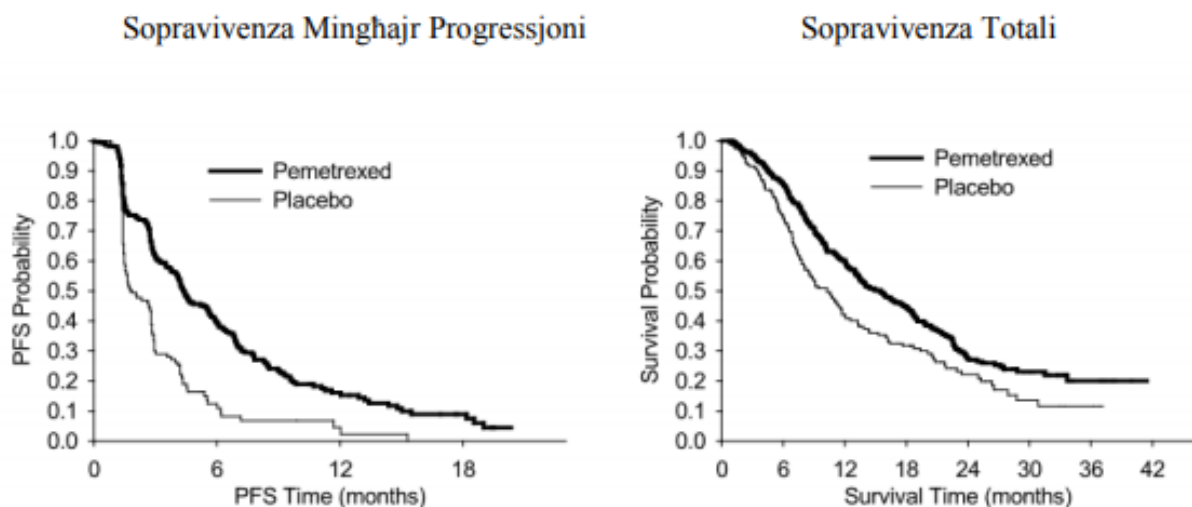
Konsistenti ma' studji oħra ta' pemetrexed, f'JMEN giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istologija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous ($n = 430$, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien ta'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



PARAMOUNT

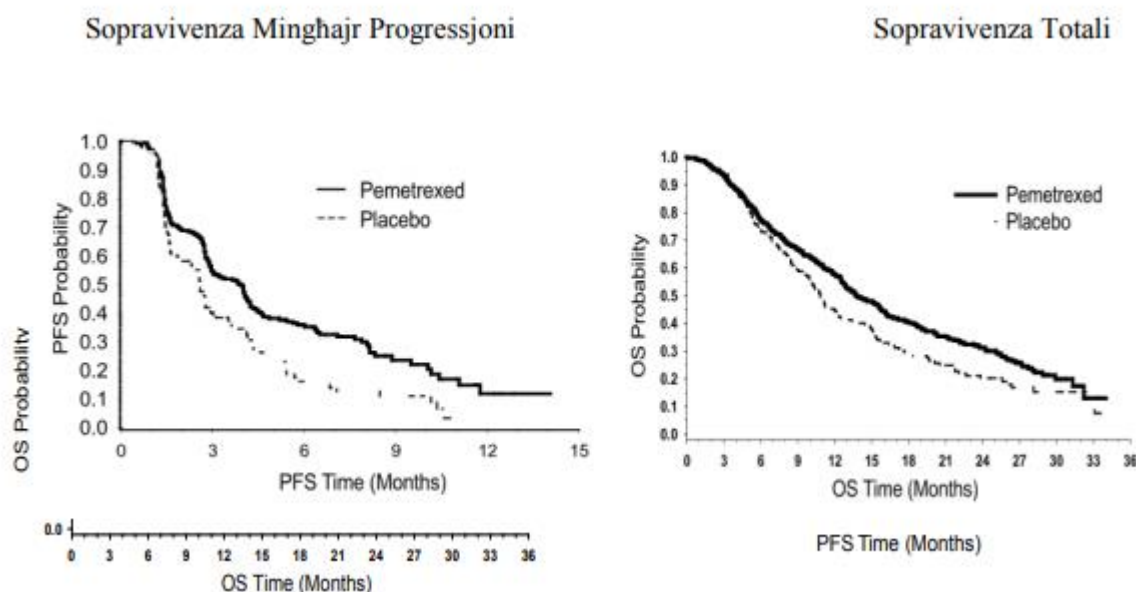
Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkompliġa ta' manteniment b' pemetrexed flimkien ma' BSC ($n = 359$) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC ($n = 180$) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), ħlief 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 bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jiehdu trattament ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għat-trattament inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula biex jirċievu t-trattament ta' manteniment irid ikollhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Iż-żmien medjan mill-bidu tat-trattament inizjali bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin sal-bidu tat-trattament ta' manteniment kien ta' 2.96 ta' xahar kemm fil-fergħa ta' pemetrexed u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju rċewew it-trattament ta' manteniment sakemm kien hemm avanz fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li t-trattament primarja (inizjali) kienet kompluta. Pazjenti rċewew medjan ta' 4 ċikli ta' trattament ta' manteniment bi pemetrexed u 4 ċikli ta' placebo. Total ta' 169 pazjent (47.1%) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' trattament ta' manteniment bi pemetrexed, li jirrappreżentaw għallinqas 10 ċikli shaħ ta' pemetrexed.

L-istudju lahaq il-punt primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo ($n = 472$, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti;

medjan ta' 3.9 ta' xahar u 2.6 ta' xahar rispettivament) (hazard ratio = 0.64, 95% CI = 0.51-0.81, $p = 0.0002$). L-istudju indipendenti tar-radjografiji tal-pazjenti kkonferma s-sejbiet tal-investigatur dwar l-evalwazzjoni tal-PFS. Għal dawk il-pazjenti magħżula b'mod arbitrarju, kif mkejjel mill-bidu tat-trattament 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 nbeda it-trattament bi pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), it-trattament bi pemetrexed kien statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95% CI=0.64-0.96, $p=0.0195$). Fil-hin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu ħajjin jew ma baqgħux jiġu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett fit-trattament bi pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inkluzi stadju tal- marda, rispons fil-bidu, ECOG PS, stat ta' tipjip, sess, istoloġija u età) u simili għal dak osservat fl-analiżi mhux aġġustati ta' OS u PFS. Ir-rati ta' sopravivenza għall-ewwel sena u għat-tieni sena għal pazjenti fuq pemetrexed kienu ta' 58% u 32% rispettivament meta mqabbla ma' 45% u 21% għal pazjenti fuq placebo. Mill-bidu tat-trattament primarju inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, l-OS medjan tal-pazjenti kien ta' 16.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 14.0 xhur għall-fergħa ta' placebo (hazard ratio= 0.78, 95% CI= 0.64-0.96). Il-persentaġġ ta' pazjenti li rċewew trattament wara l-istudju kien ta' 64.3% għal pemetrexed u 71.7% għal placebo.

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



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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-rizultati tal-istudji bil-prodott medikinali ta' referenza li fih pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-għoti ta' pemetrexed bħala medicina wehidha, il-proprjetajiet 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.

Distribuzzjoni

Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fiss ta' 9 l/m^2 . Studji *In Vitro* jindikaw li madwar 81% ta' pemetrexed jintrabat mal-proteini tal-plażma. Ir- rabta ma kinitx influwenzata b' mod partikolari minn gradi differenti ta' indeboliment tal- kliewi.

Bijotrasformazzjoni

Pemetrexed jiġi metabolizzat b' mod limitat fil-fwied.

Eliminazzjoni

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' percentwali ta' 19.3%.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed mhumix influwenzati bl-għoti fl-istess hin ta' cisplatin. Is-supplimentazzjoni ta' folic acid b' mod orali u tal-vitamina B_{12} minn ġol-muskoli ma jinfluwenzawx il-farmakokinetika ta' pemetrexed.

Linearità / non-linearità

L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-oġġla konċentrazzjoni fil-plażma ta' Pemetrexed jiġdiedu proporzjonament mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f' diversi ċikli ta' trattament.

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

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

L-għoti ta' pemetrexed lill-ġrieden maskili rriżulta f' tossiċità 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' jdgħajfej 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 Ĉiniż kif ukoll fl-istudju Ames. Fl-istudju mikronukleju in vivo li sar fil-ġurdien, deher li pemetrexed huwa klastogeniku.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hydroxypropylbetadex
Hydrochloric acid (E 507) (aġġustament tal-pH)
Trometamol (aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbilitajiet

Pemetrexed huwa fizikament inkompatibbli ma dilwenti li fihom calcium, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer. Fin-nuqqas ta' studji ohra ta' kompatibilità, dan il-prodott

medicinali m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali ohra.

Pemetrexed Fresenius Kabi fih trometamol bħala eċċipjent. Trometamol huwa inkompatibbli ma' cisplatin u jirriżulta fi degradazzjoni ta' cisplatin. Dan il-prodott medicinali m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali oħrajn. Pajpijiet intravenużi għandhom jiġu fflaxxjati wara l-ġħoti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

Kunnett mhux miftuħ
sentejn

Soluzzjoni ta' infużjoni

L-istabbilità kimika u fiżika ta' waqt l-użu, ta' soluzzjoni dilwita ġiet murija għal 21 jum f'temperatura ta' friġġ u għal 7 ijiem f'temperatura ta' 25°C. Meta ppreparat skont l-istruzzjonijiet, soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' Pemetrexed Fresenius Kabi ma fihom l-ebda preservattivi antimikrobijali. Minħabba l-fatt mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-risponsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C, għajr meta d-dilwazzjoni tkun seħħet f'kundizzjonijiet kontrollati u validati asettikament.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Kunnett mhux miftuħ
Aħżen f'temperatura taħt 25°C.

Żomm dan il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġi mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwazzjoni tal-prodott medicinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg/4 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett tal-ħġieġ ċar, mingħajr kulur ta' Tip I, b'tapp tal-lastiku tal ta' 20 mm u ssiġillat b'siġill tal-aluminju aħdar li jinqala' bis-saba' li fih konċentrat ta' 4 ml. Kull pakkett fih kunnett wieħed.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg/20 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett tal-ħġieġ ċar, mingħajr kulur ta' Tip I b'tapp tal-lasktu tal ta' 20 mm u ssiġillat b'siġill tal-aluminju blu li jinqala' bis-saba' li fih konċentrat ta' 20 ml. Kull pakkett fih kunnett wieħed.

Pemetrexed Fresenius Kabi 1000 mg/40 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett tal-ħġieġ ċar, mingħajr kulur ta' Tip I, b'tapp tal-lastiku tal ta' 20 mm u ssiġillat b'siġill tal-aluminju aħmar li jinqala' bis-saba', li fih konċentrat ta' 40 ml. Kull pakkett fih kunnett wieħed.

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

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

- Uża teknika asettika matul id-dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġħoti tal-infużjoni fil-vini.
- Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi li hemm bżonn.
- Il-volum xieraq ta' Pemetrexed Fresenius Kabi għandu jiġi dilwit għal 100 ml ta' sodium chloride 9 mg / ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew b'infużjoni intravenuża ta' 5% glukozju u mogħtija bħala infużjoni intravenuża fuq 10 minuti.
- Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġħoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin.

- Qabel ma jinghataw, prodotti mediċinali moghtija permezz ta' injezzjoni jridu jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
- 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. Nisa tqal għandhom jevitaw kuntatt ma' prodott mediċinali ċitostatiku. 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.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 lulju 2016
Data tal-aħħar ġdid: 21 April 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq il-website 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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Ġermanja

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, 99-300 Kutno

Fresenius Kabi Franza - Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Franza

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW 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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 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 diacid).

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, hydrochloric acid, trometamol.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1115/001

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed
Użu għal ġol-vini.

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

Għall-użu ta' darba biss.

Ċitotossiku

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

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

Kunjett wiehed fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, hydrochloric acid, trometamol
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1115/002

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed
Użu għal ġol-vini.

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

Għall-użu ta' darba biss.

Ċitotossiku

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 25 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kunjett wieħed ta' 4 ml konċentrat fih 100 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kunjett wieħed ta' 20 ml konċentrat fih 500 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kunjett wieħed ta' 40 ml konċentrat fih 1,000 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Hydroxypropylbetadex, hydrochloric acid, trometamol u ilma għall-injezzjonijiet

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1

100 mg / 4 mL

Kunjett 1

500 mg / 20 mL

Kunjett 1

1,000 mg / 40 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara 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

Għandu jġi dilwit f' soluzzjoni ta' 0.9% NaCl jew 5% glukosju

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 25°C
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġi mid-dawl.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1115/003
EU/1/16/1115/004
EU/1/16/1115/005

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.

19. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

20. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA 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 Fresenius Kabi 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

pemetrexed
IV wara 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 / 4 mL
500 mg / 20 mL
1,000 mg / 40 mL

6. OHRAJN

Għall-użu ta' darba biss.

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- utent

Pemetrexid Fresenius Kabi 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pemetrexid Fresenius Kabi 500 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

pemetrexe
d

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Pemetrexid Fresenius Kabi u għaliex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Pemetrexid Fresenius Kabi
3. Kif għandek tiehu Pemetrexid Fresenius Kabi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Pemetrexid Fresenius Kabi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Pemetrexid Fresenius Kabi u għaliex jintuza

Pemetrexid Fresenius Kabi huwa medicina li jintuza fit-trattament tal-kanċer.

Pemetrexid Fresenius Kabi jingħata flimkien ma' cisplatin, medicina oħra kontra l-kanċer, bħala trattament għal mesotelioma plewrali malinna, tip ta' kanċer li jaffettwa r-rita tal-pulmun, lil pazjenti li jkun għadhom ma ngħatawx kimoterapija.

Pemetrexid Fresenius Kabi jintuza wkoll, flimkien ma' cisplatin, fit-trattament inizjali ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun f'stadju avanzat.

Pemetrexid Fresenius Kabi 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.

Pemetrexid Fresenius Kabi jintuza 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 tiehu Pemetrexid Fresenius Kabi

Tużax Pemetrexid Fresenius Kabi

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal pemetrexid jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk qieghda tredda', trid twaqqaf it-treddigh waqt it-trattament b'Pemetrexid Fresenius Kabi.
- jekk hadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tiehu tilqima kontra l-yellow fever.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tal-isptar qabel ma tircievi Pemetrexid Fresenius Kabi.

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 Fresenius Kabi.

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 Fresenius Kabi. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża jew jistenna fit-iehor biex jagħtik it-trattament 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 trattament xieraq kontra r-rimettar qabel u wara li tingħata cisplatin.

Jekk kellek jew se jkollok trattament permezz tar-radjazzjoni, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax meta tiehu Pemetrexed Fresenius Kabi, kmieni jew tard fit-trattament 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 ħziena meta tiehu Pemetrexed Fresenius Kabi.

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 Fresenius Kabi.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini ohra u Pemetrexid Fresenius Kabi

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal medicini msejja "medicini anti-infjammatorji li mhumex sterojdi" (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' tiehu u meta tista' teħodhom skont id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' Pemetrexed Fresenius Kabi 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 rigurġitazzjoni tal-aċtu.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki dawk 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 Fresenius Kabi għandu jiġi evitat waqt it-tqala. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju potenzjali li tiehu Pemetrexed Fresenius Kabi waqt it-tqala. In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Pemetrexed Fresenius Kabi u għal 6 xhur wara li jkunu rċeview l-aħħar doża.

Treddigh

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek.

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

Fertilità

L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 3 xhur wara t-trattament b'Pemetrexed Fresenius Kabi u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Pemetrexed Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi jista' jaffettwa l-kapaċità tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek biex tfittxet iħu parir dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda t-terapija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen b'Pemetrexed Fresenius Kabi. Ogħqod attent meta ssuq jew thaddem magni.

3. Kif għandek tiehu Pemetrexid Fresenius Kabi

Id-doża ta' Pemetrexed Fresenius Kabi hi 500 milligramma għal kull metru kwadru ta' l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Jitkejjillek it-tul u jittehidlek il-piż biex tinħadem l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek juża din l-erja tas-superfiċje tal-ġisem biex jaħdimlek id-doża korretta. Din id-doża tista' tiġi agġustata, jew it-trattament jista' jiġi jttardjat skont l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek. Qabel ma' jingħatalek, it-trab ta' Pemetrexed Fresenius Kabi jiġi mħallat ma' infużjoni intravenuża ta' 5 % glukożju mill-ispiżjar ta' l-isptar, infermier jew tabib.

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

Meta tuża Pemetrexed Fresenius Kabi flimkien ma' cisplatin:

It-tabib jew spiżjar ta' l-isptar jaħdem id-doża li għandek bżonn skont it-tul u l-piż tiegħek. Cisplatin ukoll jingħata b'infużjoni f'wahda mill-vini tiegħek, u jingħata madwar 30 minuta wara li tkun spiċċat l-infużjoni ta' Pemetrexed Fresenius Kabi. 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 t-trattament b'Pemetrexed Fresenius Kabi. Din il-mediċina tingħatalek sabiex titnaqqas il-frekwenza u s-severità ta' reazzjonijiet fil-ġilda li jista' jkollok waqt it-trattament tiegħek kontra l-kanċer.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- Deni jew infezzjoni (komuni): jekk għandek temperatura ta' 38°C jew aktar, għarqan jew għandek sinjali oħra ta' infezzjoni (peress li jista' jkollok ċelluli bojod tad-demm 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, nefha jew ġrieġi 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 li ġej xi ħass ħażin, tispiċċa bla nifs faċilment, jew jekk tidher pallidu (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni ħafna).
- Jekk ikollok telf ta' demm mill-ħanek, mill-imnieher jew mill-halq 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 ħafna).
- Jekk f'daqqa waħda thossok qed/a taqta' nifsek, uġiġh qawwi f'sidrek jew sogħla b'katarru li jkun fih id-demm (mhux komuni) (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekondarji oħrajn ta' pemetrexed jistgħu jinkludu:

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

Infezzjoni

Faringite (ġriżmejn juġġu)

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

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm

Livell baxx ta' emoglobina

Uġiġh, ħmura, nefha u ġrieġi f'halqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Ġilda li twaqqa' l-qxur

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

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-riglejn

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

Sturdament

Infjammazzjoni jew nefha tal-konguntive (il-membrana li tiksi il-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).

Nefha tal-kpiepel tal-għajnejn

Disturbi fl-għajn b'xuttaġni, dmugħ, irritazzjoni u/jew uġiġh

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

Ritmu mhux regolari tal-qalb

Indiġestjoni

Stitikezza

Uġiġh addominali

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

Żieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda
Hakk fil-ġilda
Raxx mal-ġisem fejn kull marka tidher bħal ċirku ahmar
Twaqqiġ ta' xagħar
Urtikarja
Kliwi jieqfu jaħdmu
Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi
Deni
Uġiġ
Fluwidu żejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefħa
Uġiġ 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-demm u tal-plejtlits
Attakk ta' puplesija
Tip ta' attakk ta' puplesija fejn tinstadd arterja li tgħaddi għall-moħħ
Fsada ġewwa l-kranju
Anġina (Uġiġ tas-sider ikkawżat minn tnaqqis fil-fluss tad-demm lill-qalb)
Attakk tal-qalb
Djuqija jew sadd tal-arterji koronarji
Żieda fir-ritmu tal-qalb mhux normali
Tnaqqis fid-distribuzzjoni tad-demm 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 tiehu n-nifs
Hruġ ta' demm ahmar jgħajjat mill-anu
Fsada fil-passaġġ gastrointestinali
Fqigħ 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 taċ-ċelluli ħomor tad-demm
Xokk anafilattiku (reazzjoni allerġika severa)
Kondizzjoni infjammatorja tal-fwied
Hmura fil-ġilda
Raxx fil-ġilda li tiżviluppa f'post fejn preċedentement 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-dirġajn 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, uġiġ 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-hakk, 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 patologija tal-kliwi
Disturb tal-kliwi li tinvolvi l-mewt taċ-ċelluli epitiljali tat-tubuli li jiformaw it-tubuli renali

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

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

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. 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** mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Pemetrexid Fresenius Kabi

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

Tużax wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

Soluzzjonijiet Rikostitwiti u ta' Infużjoni : Il-prodott għandu jintuża immedjatament. Meta ppreparati kif, kimika u fizika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed għet murija għal 24 siegħa f'temperatura refriġerati. Għall-infużjoni Soluzzjoni ta' pemetrexed, kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal 21 jum f'temperatura refriġerati u 7 ijiem f'temperatura ta' 25°C .

Din il-medicina għandha tintuża darba biss: Tużax din il-medicina jekk tinnota {deskrizzjoni tas-sinjali viżibbli ta' deterjorament}.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pemetrexid Fresenius Kabi

Is-sustanza attiva hi pemetrexed.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg: Kull kunjett fih 100 milligramm ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg: Kull kunjett fih 500 milligramm ta' pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

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 t-trattament. Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, hydrochloric acid u trometamol.

Id-dehra ta' Pemetrexed Fresenius Kabi u l-kontenut tal-pakkett

Pemetrexed Fresenius Kabi huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni go kunjett. Huwa trab jew solidu lajofilizzat abjad għal ofwajt.

Huwa disponibbli f'pakketti ta' kunjett 1.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

Manifattur

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Ġermanja

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, 99-300 Kutno

Fresenius Kabi Franza - Louviers
6 rue du Rempart
Louviers, 27400
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-suq:

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit web 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

- Uża teknika aseptika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġhoti tal-infuzjoni fil-vini.
- Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ġhoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.

Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg

- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 100 mg b'4.2 ml ta' infużjoni intravenuża ta' 5% glukożju li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.

Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg

- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 500 mg b'20 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' infużjoni intravenuża ta' 5% glukożju, 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
- Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100 ml b'infużjoni intravenuża ta' 5% glukożju u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
- Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalċju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
- Pemetrexed Fresenius Kabi fih trometamol bħala eċċipjent. Trometamol huwa inkompatibbli ma' cisplatin u jirriżulta fi degradazzjoni ta' cisplatin. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. Pajpijiet intravenużi għandhom jiġu fflaxxjati wara l-ġhoti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Qabel ma jingħataw, 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.
- Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed għandhom isiru b'attenzjoni kif isir b'sustanzi oħra kontra l-kanċer u potenzjalment tossiċi. Hu rrakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi 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. Nisa tqal għandhom jevitaw il-kuntatt ma' prodotti mediċinali ċitostatiċi. 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.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Pemetrexed Fresenius Kabi u għalxiex jintuża

Pemetrexed Fresenius Kabi hija medicina li tintuża fit-trattament tal-kanċer.

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pemetrexed Fresenius Kabi

Tużax Pemetrexed Fresenius Kabi

- jekk inti allergiku/a għal pemetrexed jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk qiegħda tredda', trid twaqqaf it-treddiġ waqt it-trattament bi Pemetrexed Fresenius Kabi.
- jekk ħadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tiehu tilqima kontra l-yellow fever.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Jekk bħalissa għandek jew fil-passat kellek xi problemi fil-kliewi, kellem lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar fl-isptar għalix jista' jkun li ma tkunx tista' tiehu Pemetrexed Fresenius Kabi.

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 Fresenius Kabi. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża jew jistenna fit iehor biex jagħtik it-trattament 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 trattament xieraq kontra r-rimettar qabel u wara li tinghata cisplatin.

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

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

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 Fresenius Kabi.

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 Fresenius Kabi

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal medicini msejja "medicini anti-infjammatorji li mhumiex sterojdi" (NSAIDs), fosthom medicini li jinxtraw mingħajr riċetta tat-tabib (bħal ibuprofen). Hemm haċna 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 Fresenius Kabi 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 haċt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki dawk 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 Fresenius Kabi għandu jiġi evitat waqt it-tqala. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju potenzjali li tiegħu Pemetrexed Fresenius Kabi waqt it-tqala. In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament bi Pemetrexed Fresenius Kabi u għal 6 xhur wara li jkun rċevew l-aħħar doża.

Treddigh

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament bi Pemetrexed Fresenius Kabi.

Fertilità

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok ghajjen bi Pemetrexed Fresenius Kabi. Ogħqod attent meta ssuq jew thaddem magni.

Pemetrexed Fresenius Kabi fih 964 mg ta' hydroxypropylbetadex għal kull 100 mg ta' pemetrexed.

Jekk għandek mard tal-kliewi, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tuża Pemetrexed Fresenius Kabi

Id-doża ta' Pemetrexed Fresenius Kabi 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 it-trattament jista' jiġi jttardjat skont l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek. Qabel ma' jingħatalek, Pemetrexed Fresenius Kabi jiġi mħallat ma' sodium chloride 9 mg / ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5% glukosju għall-infużjoni ġol-vini mill-ispiżjar ta' l-isptar, infermier jew tabib.

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

Meta tuża Pemetrexed Fresenius Kabi flimkien ma' cisplatin:

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

Ġeneralment l-infużjoni tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra:

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

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

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 (komuni): jekk għandek temperatura ta' 38°C jew aktar, għarqan jew għandek sinjali oħra ta' infezzjoni (peress li jista' jkollok ċelluli bojod tad-demem inqas min-normal, li huwa komuni ħafna). 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 komun).
- Jekk thoss uġiġh, ħmura, nefha jew ġrieħi f'ħalqek (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 li ġej xi hass ħażin, tispiċċa bla nifs faċilment, jew jekk tidher pallidu (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni ħafna).
- Jekk ikollok telf ta' demm mill-ħanek, mill-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 ħafna).
- Jekk f'daqqa waħda thossok qed/a taqta' nifsek, uġiġh qawwi f'sidrek jew sogħla b'katarru li jkun fih id-demm (mhux komuni) (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekondarji oħrajn ta' pemetrexed jistgħu jinkludu:

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

Infezzjoni

Faringite (ġriżmejn juġġu)

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

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm

Livell baxx ta' emoglobina

Uġiġh, ħmura, nefha u ġrieħi f'ħalqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Ġilda li twaqqat l-qxur

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

Telqa (Għeja)

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 dgħujfija tal-muskoli u atrofija (tħassir) l-aktar fid-dirgħajn u fir-riġlejn

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

Sturdament

Infjammazzjoni jew nefha tal-konguntive (il-membrana li tiksi il-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).

Nefha tal-kpiepel tal-għajnejn

Disturbi fl-għajn b'xuttaġni, dmugħ, irritazzjoni u/jew uġiġh

Insuffiċjenza kardijaka (Kondizzjoni li taffettwa kemm jifilhu jippompjaw il-muskoli tal-qalb)
 Ritmu mhux regolari tal-qalb
 Indigestjoni
 Stitikezza
 Uġiġħ 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
 Twaqqiġħ ta' xagħar
 Urtikarja
 Kliewi jieqfu jaħdmu
 Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
 Deni
 Uġiġħ
 Fluwidu żejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefħa
 Uġiġħ fis-sider
 Infjammazzjoni u ulċerazzjoni tal-membrana mukoza li tiksi l-passaġġ diġestif

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

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor,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
 Angina (Uġiġħ 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 mhux normali
 Tnaqqis fid-distribuzzjoni tad-demmm fid-dirġajn u fir-riġlejn
 Sadd ta' waħda mill-arterji pulmonarji fil-pulmuni tiegħek
 Infjammazzjoni u formazzjoni ta' qoxra fil-membrana li tiksi l-pulmuni bi problemi biex tiehu n-nifs
 Hruġ ta' demm 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 taċ-ċelluli homor tad-demmm
 Xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa)
 Kondizzjoni infjammatorja tal-fwied
 Hmura fil-ġilda
 Raxx fil-ġilda li tiżviluppa f'post fejn preċedentement kien hemm ir-radjazzjoni fuqha

Rari hafna (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 mukozi li tista' tkun
 ta' theddida għall-hajja)
 Nekroliżi epidermali tossika (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tkun ta' theddida għall-hajja)
 Disturb awtoimmuni li jirriżulta f'raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riġlejn, id-dirġajn 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, uġiġħ u nefħa l-aktar tar-riġlejn
 Infjammazzjoni tal-ġilda u tax-xaħam ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)
 Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)

Il-ġilda tinġamma, ikun hemm il-hakk, tiġmar, tinqasam u tihrax
Ponot li jhokku b'mod intensiv

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

Tip ta' dijabete fejn il-kawża prinċipali tkun patoloġija tal-kliewi
Disturb tal-kliewi li tinvolvi l-mewt taċ-ċelluli epitiljali tat-tubuli li jiformaw it-tubuli renali

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

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

5. Kif taħzen Pemetrexed Fresenius Kabi

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

Tużax wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara 'JIS'.
Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Aħżen f'temperatura taħt 25°C.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra biex tiproteġi mid-dawl.

Soluzzjoni ta' Infużjoni: Il-prodott għandu jintuża immedjatament. Meta ppreparat kif suppost, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, ta' soluzzjonijiet dilwiti ta' pemetrexed, ġew murija għal 21 jum f'temperatura ta' frigg u għal 7 ijiem f'temperatura ta' 25°C.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li hemm xi sinjali ta' frak.

Din il-medicina għandha tintuża 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 Fresenius Kabi

Is-sustanza attiva hi pemetrexed.

Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 25 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Wara d-dilwazzjoni, kunjett wieħed ta' konċentrat ta' 4 ml fih 100 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kunjett wieħed ta' konċentrat ta' 20 ml fih 500 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Kunjett wieħed ta' konċentrat ta' 40 ml fih 1,000 mg pemetrexed (bħala pemetrexed diacid).

Is-sustanzi l-oħra huma hydroxypropylbetadex, hydrochloric acid, trometamol u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Pemetrexed Fresenius Kabi u l-kontenut tal-pakkett:

Pemetrexed Fresenius Kabi huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) go kunjett tal-ħġieg. Huwa soluzzjoni mingħajr kulur għal kemxejn safranija jew ħadra fl-isfar. Huwa disponibbli f'pakketti ta' kunjett 1.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

Manifattur

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Il-Ġermanja

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25, 99-300 Kutno

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja d- Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq:

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

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

<-----

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

Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi.

- Uża teknika aseptika matul id-dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġhoti tal-infużjoni fil-vini.
- Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi li hemm bżonn.
- Il-volum xieraq ta' Pemetrexed Fresenius Kabi irid jiġi dilwit sa 100 ml ta' sodium chloride 9 mg / ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew b'soluzzjoni ta' 5% glukosju ta' infużjoni ġol-vini u tingħata bħala infużjoni fil-vini fuq 10 minuti.
- Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalċju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
- Pemetrexed Fresenius Kabi fih trometamol bħala eċċipjent. Trometamol huwa inkompatibbli ma' cisplatin u jirriżulta fi degradazzjoni ta' cisplatin. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. Pajpijiet intravenużi għandhom jiġu fflaxxjati wara l-ġhoti ta' Pemetrexed Fresenius Kabi.
- Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mġhotija permezz ta' injezzjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kultur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
- Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx
- intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni: L-immaniġġar u l-preparazzjoni ta' soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed għandhom isiru b'attenzjoni kif isir b'sustanzi oħra kontra l-kanċer u potenzjalment tossiċi. Hu rrakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi f'kuntatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kuntatt mal-membrani mukużi, laħlah sew bl-ilma. Nisa tqal għandhom jevitaw il-kuntatt ma' prodotti mediċinali ċitostatiċi. 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-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal pemetrexed is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) 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-tqeghid fis-suq għandhom jiġu varjati.

