

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 100 mg fih madwar 11 mg ta' sodium.

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 500 mg fih madwar 54 mg ta' sodium.

Pemetrexed medac 1,000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih 1,000 ta' pemetrexed (bħala pemexetred disodium hemipentahydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 1,000 mg fih madwar 108 mg ta' sodium.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab abjad għal isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

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

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

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

Ħlief meta l-istologija turi li ċ-ċelluli jkunu l-iżjed tat-tip skwamuż, Pemetrexed medac 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 immedjatement wara l-kemoterapija bbażata fuq il-platinum (ara sezzjoni 5.1).

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Pemetrexed flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed medac 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' sagħtejn madwar 30 minuta wara li tkun saret l-infużjoni ta' pemetrexed fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Il-pazjenti għandhom jirċievu trattament anti-emetiku adegwat u idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jieħdu cisplatin (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża).

Pemetrexed mogħti wahdu

F'pazjenti ttrattati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kemoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed medac 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 kortikosteroidje fil-ġurnata ta' qabel, dakinhar, u l-ġhada tal-ġhoti ta' pemetrexed. Il-kortikosteroidje 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 jingħatalhom ukoll suppliment 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 – 1,000 µg) kuljum. Għandhom jieħdu mill-inqas hames dozi ta' folic acid matul is-sebat ijiem qabel tingħatalhom l-ewwel doża ta' pemetrexed, u għandhom jibqgħu jieħdu dan is-suppliment 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 µg) 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 jiġu mmonitorjati qabel kull doża permezz tal-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-dem, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ġhoti ta' kull kemoterapija għandhom jingħabru t-testijiet kimiċi tad-dem biex tkun evalwata l-funzjoni tal-kliwi u tal-fwied. Qabel ma jibda kull ċiklu ta' kemoterapija, il-pazjenti jehtieġ ikollhom dan li ġej: l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) għandu jkun ta' $\geq 1,500$ celluli/mm³ u l-plejtlits għandhom ikunu $\geq 100,000$ celluli/mm³.

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

It-total ta' bilirubina għandu jkun ≤ 1.5 darbiet il-limitu massimu tan-normal. L-alkaline phosphatase

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

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustament tad-doża fil-bidu ta' kull ċiklu sussegwenti għandu jkun ibbażat fuq l-għadd ematologiku l-iktar baxx jew fuq l-oġġla tossiċità li mhijiex ematologika taċ-ċiklu terapewtiku ta' qabel. It-trattament jista' jiġi ttardja biex il-pazjent ikollu żmien biex jirkupra. Meta jirkupra, il-pazjent għandu jerga' jirċievi t-trattament skont il-linji gwida fit-Tabelli 1, 2 u 3, li japplikaw kemm meta Pemetrexed medac jintuża waħdu kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

Tabella 1 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' pemetrexed (waħdu jew f'terapija kombinata) u cisplatin – Tossiċitajiet ematologiċi	
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-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits $< 50,000/\text{mm}^3$ 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' $\geq$ CTC Grad 2 ta' fsada tal-Kriterji ta' Tossiċità Komuni (CTC) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC v2.0; NCI 1998).

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossiċitajiet li mhumiex ematologiċi $\geq$ Grad 3 (barra n-newrotossiċità), pemetrexed m'għandux jingħata sakemm il-valur jerga' jkun inqas jew daqs dak li l-pazjent kellu qabel ma bdiet it-terapija. It-trattament għandu jitkompla skont il-linji gwida f'Tabella 2.

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

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

^b Minbarra n-newrotossiċità

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fi studji kliniċi, ma kienx hemm indikazzjoni li pazjenti ta' 65 sena jew aktar għandhom riskju akbar ta' 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

Pemetrexed medac fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti f'mesoteljoma plewrali malinna u f'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

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

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni permezz ta' eliminazzjoni mill-kliwi. Fi studji kliniċi, pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina ta' ≥ 45 ml/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustament fid-doża hliet dawk rakkomandati għall-pazjenti kollha. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' pemetrexed f'pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina ta' inqas minn 45 ml/min; għalhekk l-użu ta' pemetrexed mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Ma giet 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 drabi l-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 medac hija għal użu għal ġol-vina. Pemetrexed medac għandha tingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti. Għal prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tamministra Pemetrexed medac, u għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwizzjoni ta' Pemetrexed medac qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

It-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pemetrexed jista' jrażżan il-funzjoni tal-mudullun kif manifestat min-newtropsenja, mit-tromboċitopenja u mill-anemija (jew panċitopenja) (ara sezzjoni 4.8). Il-majelosoppressjoni normalment hija t-tossiċità li tillimita d-doża. Waqt it-terapija, l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-majelosoppressjoni u pemetrexed m'għandux jingħata lill-pazjenti qabel l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) ma jerga' jkun $\geq 1,500$ 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 t-trattament. Għalhekk, il-pazjenti kollha ttrattati b'pemetrexed għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex

jieħdu folic acid u vitamina B₁₂ bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossiċità relatata mat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

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

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

Pazjenti b'insuffiċjenza renali minn ħafifa għal moderata (eliminazzjoni ta' kreatinina ta' 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-ġħoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

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

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

L-effett fuq pemetrexed tal-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju, bħall-effużjoni plewrali jew l-axxite, mhuwiex definit sew. Studju tat-2 fażi ta' pemetrexed f'31 pazjent b'tumur solidu bi fluwidu stabbli fit-tielet spazju ma wera ebda differenza fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma normalizzati tad-doża ta' pemetrexed jew fl-eliminazzjoni 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.

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

Każijiet kardjovaskulari serji, fosthom infart mijokardjaku u każijiet ċerebrovaskulari, ma ġewx rappurtati ta' sikwit fi studji kliniċi b'pemetrexed, u dawn ħafna drabi seħħew meta pemetrexed ingħata flimkien ma' sustanza ċitotossika oħra. Il-parti l-kbira tal-pazjenti b'dawn il-każijiet kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari li kienu jeżistu qabel ma bdiet 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. Huwa 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. Minħabba li t-trattament b'pemetrexed jista' jikkawża infertilità irriversibbli, huwa 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 ngħataw ir-radjazzjoni qabel, waqt jew wara t-trattament b'pemetrexed. Għandha tingħata attenzjoni partikulari għal dawn il-pazjenti u għandha tintuża kawtela meta jingħataw sustanzi oħra li jżidu s-sensittività għar-radjazzjoni.

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

Eċċipjenti

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

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 100 mg, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

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

Dan il-prodott mediċinali fih 54 mg sodium f'kull kunjett ta' 500 mg, ekwivalenti għal 2.70% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Pemetrexed medac 1,000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali fih 108 mg sodium f'kull kunjett ta' 1,000 mg, ekwivalenti għal 5.40% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

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

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni mill-kliewi permezz ta' sekrezzjoni tubulari u fuq skala iżgħar permezz ta' filtrazzjoni glomerulari. Jekk jingħataw mediċini nefrotossiċi (eż. aminoglikosidi, diuretiċi li jaħdmu fuq il-liwja tubulari, komposti tal-platinu, cyclosporin) fl-istess żmien, dawn jistgħu jwasslu għal dewmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. L-użu ta' dawn il-mediċini flimkien ma' pemetrexed għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun hemm bżonn, l-eliminazzjoni tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

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

F'pazjenti li jkollhom il-kliewi jaħdmu b'mod normali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 80 ml/min), dożi għoljin ta' mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs, bħal ibuprofen $> 1,600$ 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 għoljin 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-ghoti ta' pemetrexed fl-istess żmien ma' NSAIDs (eż. Ibuprofen) jew acetylsalicylic acid f'dozi għoljin għandu jkun evitat minn jumejn qabel, dakinhar u sa jumejn wara l-ghoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4).

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

majilosuppressjoni u tossicità 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 tal-eliminazzjoni metabolika ta' mediċini li jkunu metabolizzati b'CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, u CYP1A2.

Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

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

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

Użu fl-istess żmien mhuwiex rakkomandat: 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 inattivat jekk ikun jeżisti (poljomajelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

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

Tqala

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' pemetrexed f'nisa tqal iżda, bħal antimetaboliti ohra, hemm suspett li pemetrexed jikkawża difetti kōnġenitali serji meta jingħata waqt it-tqala. Studji fuq l-animalli urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Pemetrexed m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm dan ma jkunx verament neċessarju, wara kunsiderazzjoni xierqa tal-ħtiġijiet tal-omm u r-riskju għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk pemetrexed jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem u wiehed ma jistax jeskludi li jkun hemm xi reazzjonijiet avversi fit-tarbija li titredda'. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-terapija b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Minhabba li t-trattament b'pemetrexed jista' jikkawża infertilità irrversibbli, huwa 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 gheja. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex fil-każ li jiġri dan, ma jsuqux u ma jhaddmux magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar effetti mhux mixtieqa li ġew irrapportati b'mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija kif ukoll jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropinja, lewkopenija, tromboċitopenija, u tossiċitajiet gastrointestinali li jidher bħala anoressija, dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, faringite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, żieda fl-aminotransferases, alopeċja, għeja, diidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li deheru b'mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolizi epidermali tossika.

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 tittejjer stima mid-data disponibbli)

Tabella 4. Il-frekwenzi tal-grad i kollha tal-avvenimenti avversi tal-mediċina irrispettivament mill-kawsalità mill-istudji prinċipali ta' reġistrazzjoni: JMEI (ALIMTA vs Docetaxel), JMBD (ALIMTA u Cisplatin versus GEMZAR u Cisplatin, JMCH (ALIMTA 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	Newtropenija Lewkopenija Tnaqqis fl-emoglobina	Newtropenija bid-deni Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits	Panċitopenija	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	Incident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoraġġija intrakranjali			

		periferali Sturdament				
Distrubi fl- għajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Žieda fit-tixrid tad-dmugh Keratokongunti vite sicca Edima fil- kappell tal- għajn Mard fis- superfiċje tal- għajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Arittmija	Angina Infart mijokardijaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikular i			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Embolizmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoressija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugħigh addominali	Emoraġġija rettali Emoraġġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil- fwied u fil- marrara		Žieda fl-alanine aminotransfera se Žieda fl- aspartate aminotransfera se		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Esfoljazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazz joni Ħakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens- Johnson ^b Nekroliži epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolit e bulloża akkwizita Edima eritematoża ^f	

					Psewdoċellu lite Dermatite Ekżema Prurigo	
Disturbi fil- kliewi u fis- sistema urinarja	Tnaqqis fit- tneħħija tal- kreatinina Żieda fil- kreatinina fid-demmm ^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- glutamyltransfe- rase				
Korriment, avvel- enament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minħabba radjazzjoni Pulmonite minħabba radjazzjoni	Fenomeni fejn reġġu dehru l- effetti tar- radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir- radjoterapija a 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 jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti 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: newtropenija, anemija, tromboċitopenija, mukożite, polineuropatija sensitiva, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennija ta' doża eċċessiva jinkludu: soppressjoni tal-mudullun kif jixhdu n-newtropenija, t-tromboċitopenija 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-demmm u għandhom jirċievu terapija ta' appoġġ 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 medac hija sustanza antifolatika, antikanċerogenika u għandha iżjed minn objettiv wieħed. Taħdem billi tfixxkel proċessi metabolici kruċjali li jiddependu mill-folat u li huma essenzjali għar-replikazzjoni ta' ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'iżjed minn objettiv wieħed billi jinibixxi 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 għewwa ċ-ċelluli permezz taż-żewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jehel magħha l-folat. Ladarba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz tal-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u 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. Għewwa 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 ċentri, randomizzat, b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra cisplatin, f'pazjenti b'mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu ħadu ebda kemoterapija oħra, wera li pazjenti ttrattati b'pemetrexed u cisplatin kellhom medjan ta' vantaġġ ta' sopravivenza klinikament sinifikanti ta' 2.8 xhur fuq pazjenti li rċevew cisplatin waħdu.

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

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

Parametru ta' effikaċja	Pazjenti magħżula b'mod każwali u ttrattati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
	Pemetrexed/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	Pemetrexed/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
OS medjana (xhur) (95 % CI)	12.1 (10.0 - 14.4)	9.3 (7.8 - 10.7)	13.3 (11.4 - 14.9)	10.0 (8.4 - 11.9)
Log Rank valur-p ^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 valur-p ^a	0.001		0.008	
Żmien sal-falliment fit-trattament (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 valur-p ^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)
Valur-p eżatt ta' Fischer ^a	< 0.001		< 0.001	

Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza; OS = sopravivenza totali

^a valur-p jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ ferġhat

^b Fil-ferġha ta' pemetrexed/cisplatin, ntgħażlu b'mod każwali 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 ntwera fil-ferġha ta' pemetrexed/cisplatin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-ferġha ta' cisplatin waħdu (218-il pazjent) meta ntuzat l-Iskala tas-Sintomi tal-Kanċer tal-Pulmun. Differenzi statistikament sinifikanti kienu osservati wkoll fit-testijiet tal-funzjoni tal-pulmun. Is-separazzjoni bejn iż-żewġ ferġhat ta' trattament seħhet minhabba titjib fil-funzjoni tal-pulmun fil-ferġha ta' pemetrexed/cisplatin u deterjorazzjoni fuq medda ta' żmien fil-funzjoni tal-pulmun fil-ferġha ta' kontroll.

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

Kanċer tal-Pulmun Mhux b'Ċelluli Żgħar (NSCLC), it-tieni linja ta' trattament

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomizzat, magħmul f'ħafna ċentri b'pemetrexed kontra docetaxel f'pazjenti b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku wara kemoterapija 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-kemoterapija li ngħatat qabel ma kinitx tinkludi pemetrexed. Analizi tal-impatt tal-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali (OS) wriet id-differenzi ta' pemetrexed kontra docetaxel għal kull tip ta' istoloġija minbarra l-istoloġija li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu tat-tip skwamuż (n = 399, 9.3 kontra 8.0 xhur, proporzjon ta' riskju [HR] aġġustat = 0.78; 95 % intervall ta' kunfidenza [CI] = 0.61 – 1.00, p = 0.047) u istoloġija ta' karċinoma b'tip ta' ċellula skwamuża (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, randomizzat 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 rċevewx trattament b'docetaxel qabel (n = 540).

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

	Pemetrexed	Docetaxel
Žmien 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	
PFS (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
• Medjan	2.9	2.9
• HR (95 % CI)	0.97 (0.82 – 1.16)	
Žmien 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-rispons)	(n = 264)	(n = 274)
• Perċentwal ta' rispons (%) (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; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni

NSCLC, l-ewwel linja ta' trattament

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomizzat, magħmul f'ħafna ċentri b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra gemcitabine flimkien ma' cisplatin f'pazjenti b'NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku (Stadju IIIb jew IV) u li qatt ma ħadu ebda kimoterapija, wera li pemetrexed flimkien ma' cisplatin (popolazzjoni ITT n = 862) lahaq il-punt ta' tmiem primarju u wera effikaċja klinika simili għal gemcitabine flimkien ma' cisplatin (ITT n = 863) fis-sopravivenza totali (proporzjon aġġustat ta' riskju 0.94; 95 % CI = 0.84 – 1.05). Il-pazjenti kollha inkluzi f'dan l-istudju kellhom status ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1.

L-analiżi tal-effikaċja primarja kienet ibbażata fuq il-popolazzjoni ITT. Ġew evalwati wkoll l-analiżi ta' sensittività ta' punti ta' tmiem ta' effikaċja primarja fil-popolazzjoni Kwalifikata b'Protokoll (PQ). L-analiżijiet ta' l-effikaċja fil-popolazzjoni PQ huma konsistenti ma' l-analiżi fil-popolazzjoni ITT u jikkonfermaw li PC mhumex inferjuri għal GC.

PFS u r-rata ta' rispons totali kienu simili fiż-żewġ ferġhat 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 kienet 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 giet parzjalment ikkonfermata minn sħarriġ indipendenti (400/1,725 pazjent intgħażlu b'mod każwali għall-istħarriġ).

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

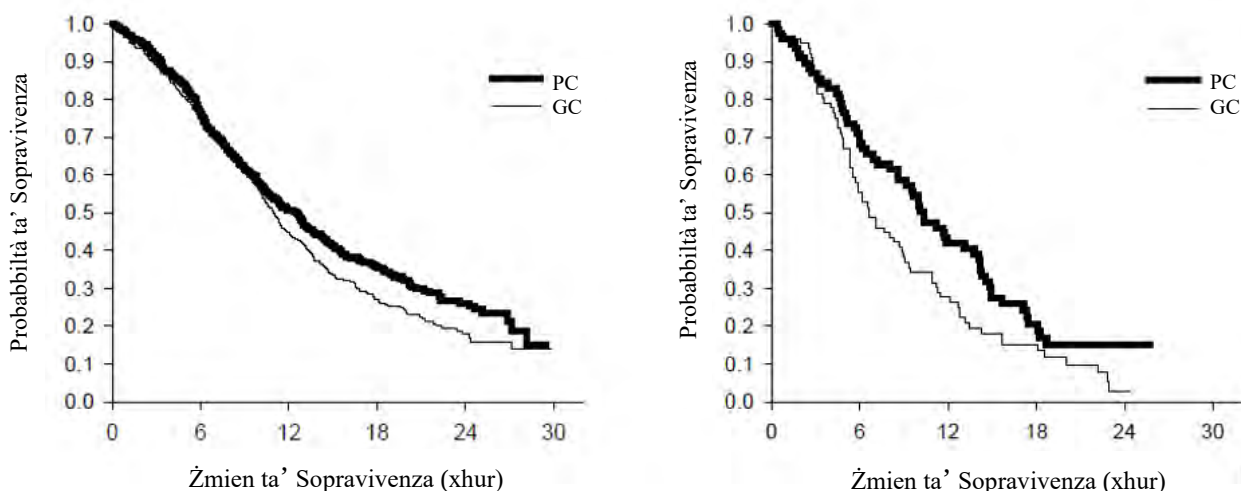
Tabella 7 L-Effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-linja ta' trattament tal-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar– popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.

Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi	Medjan tal-OS f'xhur (95 % CI)				HR aġġustat (95 % CI)	Valur-p ta' superjorità
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabine + cisplatin			
Popolazzjoni ITT (N = 1,725)	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 skwamuż (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; HR = proporzjon ta' riskju; ITT = intenzjoni li tittratta; N = daqs tal-popolazzjoni kollha; OS = sopravivenza totali

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

Dijagrammi Kaplan Meier tas-OS skont l-istoloġija



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

Pazjenti ttrattati b'pemetrexed u cisplatin kellhom bżonn ta' inqas trasfużjonijiet (16.4 % kontra 28.9 %, $p < 0.001$), trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm (16.1 % kontra 27.3 %, $p < 0.001$) u trasfużjonijiet ta' plejtlits (1.8 % kontra 4.5 %, $p = 0.002$). Il-pazjenti kellhom bżonn ukoll ta' inqas 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 każwali (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'NSCLC lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV) u li ma għamlux 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 inkluża. Il-pazjenti kollha inklużi f'dan l-istudju kellhom stat ta' ghemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċewew trattament ta' manteniment sakemm ma kienx hemm progress fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà bdew jiġu kkalkulati minn meta bdiet l-għażla b'mod każwali 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.

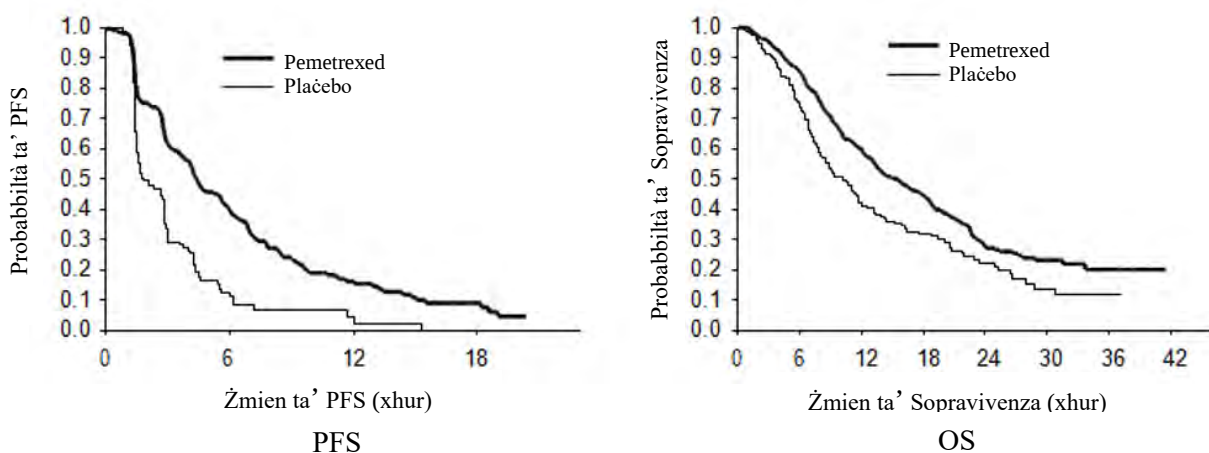
L-istudju laħaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed fuq dik il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (proporzjon tal-periklu = 0.60, 95 %CI = 0.49 – 0.73, $p < 0.00001$). 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, proporzjon tal-periklu = 0.79 (95 % CI = 0.65 – 0.95; $p = 0.01192$).

Konsistenti ma' studji ohra ta' pemetrexed, f'JMEN giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istologija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamuż (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, proporzjon tal-periklu = 0.47, (95 % CI = 0.37 – 0.60, $p = 0.00001$). Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamuż (n = 481) kien ta' 15.5 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 10.3 xhur għall-fergħa tal-placebo proporzjon tal-periklu = 0.70 (95 % CI = 0.56 – 0.88, $p = 0.002$). Meta jinkludi l-fażi tal-induzzjoni, il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra daww fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamuż, kien ta' 18.6 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 13.6 xhur għall-fergħa tal-proporzjon ta' periklu tal-placebo = 0.71 (95 % CI = 0.56 – 0.88, $p = 0.002$).

Ir-riżultati tal-PFS u l-OS f'pazjenti b'istologija ta' ċelloli skwamużi ma jindikaw ebda vantaġġ ta' pemetrexed fuq placebo.

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

JMEN: Dijagrammi Kaplan Meier tal-PFS u l-OS pemetrexed kontra placebo f'pazjenti b' NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip skwamuż:



PARAMOUNT

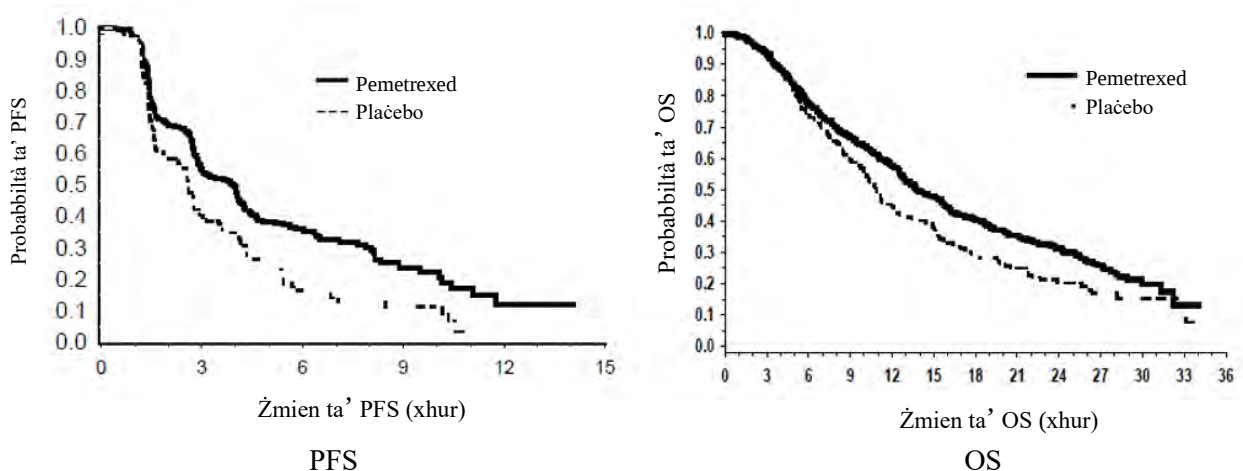
Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod każwali (JMEN), qabel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkompliġja ta' manteniment b' pemetrexed flimkien ma' BSC (n = 359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n = 180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avvanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), hliet meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip skwamuż u li ma urew 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 intgħażlu b'mod każwali biex jieħdu trattament ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod każwali, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għat- trattament inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali 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 ntgħażlu b'mod każwali rċewew it-trattament ta' manteniment sakemm kien hemm avvanz fil-marda. L-effikaċja u s- sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod każwali 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 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) (proporzjon tal-periklu = 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 każwali, 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-placebo (proporzjon tal-periklu = 0.59 95 % CI = 0.47 – 0.74).

Wara li nbeda t-trattament b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), it-trattament b'pemetrexed kien statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, proporzjon tal-periklu = 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 haġġin jew ma baqgħux jigu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7 % fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett fit-trattament b'pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inkluzi stadju tal-marda, rispons fil-bidu, ECOG PS, stat ta' tipjip, sess, 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 (proporzjon tal-periklu = 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 tal- PFS u l-OS għat-tkompliġa ta' manteniment b'pemetrexed kontra placebo f'pazjenti b'NSCLC minbarra dawk fejn l-istoloġija turi li ċ-ċelluli huma l-izjed tat-tip skwamuż (kkwantifikat permezz ta' għażla b'mod każwali)



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

PARAMOUNT.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'pemetrexed f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet li għalihom hija awtorizzata (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġħoti 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. Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fiss ta' 9 l/m². Studji *in vitro* jindikaw li madwar 81 % ta' pemetrexed jintrabat mal-proteini tal-plażma. Ir-rabta ma kinitx influwenzata b'mod partikolari minn gradi differenti ta' indeboliment tal-kliwi. Pemetrexed jiġi metabolizzat b'mod limitat fil-fwied. Pemetrexed jiġi primarjament eliminat fl-awrina, b'70 % sa 90 % tad-doża mogħtija rkuprata mingħajr ebda modifikazzjoni fl-awrina fl-ewwel 24 siegħa minn meta tkun nġhatat id-doża. Studji *in vitro* juru li b'mod attiv OAT3 (organic anion transporter) inixxi pemetrexed. L-eliminazzjoni sistemika totali ta' Pemetrexed hija ta' 91.8 ml/min u l-half-life tal-eliminazzjoni mill-plażma hija ta' 3.5 siegħa f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (eliminazzjoni tal-kreatinina ta' 90 ml/min). Il-varjabilità fit-tneħħija bejn il-pazjenti hija moderata f'perċentwali ta' 19.3 %. L-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-oġġla konċentrazzjoni fil-plażma ta' Pemetrexed jiżiedu proporzjonalment mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi ċikli ta' trattament.

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

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

L-ġħoti 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 fi cleft palate.

L-ġħoti 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 inġhatat injezzjoni bolus minn ġol-vini għal 9 xhur, ġie osservat tibdil fit-testikoli (deġenerazzjoni/nekrozi tal-epitelju seminiferu). Dan jissuggerixxi li pemetrexed jista' jdgħajjef il-fertilità fl-irġiel. Il-fertilità fin-nisa ma ġietx investigata.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjoni rikostitwita u ta' infużjoni

Meta ppreparati kif suppost, is-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed ma jkun fihom ebda preservattiv antimikrobiku.

L-istabbiltà kimika u fizika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed ingħatat prova tagħha għal 24 siegħa f'temperatura ta' friġġ.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu (lastku bromobutyl miksi bil-fluoropolymer) li fih 100, 500 jew 1,000 mg ta' pemetrexed.

Pakkett b'kunjett wiehed.

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

1. Uża teknika aseptika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ghoti tal-infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed medac li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ghoti tal-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Irrikostitwixxi kunjetti ta' 100 mg b'4.2 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed. Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab ikun inħall għal kollox. Is-soluzzjoni li tirriżulta hija ċara u tvarja minn bla kulur sa kulur safrani 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 li ssir iżjed dilwizzjoni.**

Irrikostitwixxi kunjetti ta' 500 mg b'20 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li tirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed. Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab ikun inħall għal kollox. Is-soluzzjoni li tirriżulta hija ċara u tvarja minn bla kulur sa kulur safrani mingħajr ma l-kwalità tal-prodott tiġi affettwata b'mod negattiv. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi bejn 6.6 u 7.8. **Ikun meħtieġ li ssir iżjed dilwizzjoni.**

Irrikostitwixxi kunjetti ta' 1,000 mg b'40 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml

(0.9 %) sodium chloride, mingħajr preservattiv, u dan jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed. Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab ikun inhall għal kollox. Is-soluzzjoni li tirriżulta hija ċara u tvarja minn bla kulur sa kulur safrani mingħajr ma l-kwalità tal-prodott tiġi affettwata b'mod negattiv. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi bejn 6.6 u 7.8. **Ikun meħtieġ li ssir iżjed dilwizzjoni.**

4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100 ml b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż tal-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u bil-polyolefin.
6. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mogħtija permezz ta' injezzjoni jridu jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

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

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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

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

EU/1/15/1038/001	Pemetrexed medac 100 mg
EU/1/15/1038/002	Pemetrexed medac 500 mg
EU/1/15/1038/003	Pemetrexed medac 1,000 mg

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 Novembru 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 19 Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

Synthon Hispania, S.L.
C/ Castello, n°1, Pol. Las Salinas,
Sant Boi de Llobregat
08830 Barcelona, Spanja

Synthon, s.r.o.
Brněnská 32/čp. 597
Blansko
678 17
Ir-Repubblika Ċeka

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1038/001

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1038/002

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pemetrexed medac 1,000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1038/003

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

<Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata>

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pemetrexed medac 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed
Għall-użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS
Għad-data ta' skadenza tal-prodott rikostitwit aqra l-fuljett.

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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

100 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**Kunjett****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1038/002

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**Kunjett****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pemetrexed medac 1,000 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pemetrexed

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/15/1038/003

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

pemetrexed

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Pemetrexed medac u għalxiex jintuża

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

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

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

Pemetrexed medac jista' jingħata lilek jekk għandek kanċer tal-pulmun fi stadju avanzat, jekk il-marda tiegħek irrispondiet għat-trattament jew jekk ma tantx kien hemm tibdil wara l-ewwel kemoterapija.

Pemetrexed medac jintuża wkoll fit-trattament ta' pazjenti bi stadju avanzat tal-kanċer tal-pulmun fejn il-marda nfirxet iżjed wara li tkun intuzat kemoterapija inizjali oħra.

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

Tużax Pemetrexed medac

- jekk inti allergiku għal pemetrexed jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qiegħda tredda', trid twaqqaf it-treddiġh waqt it-trattament b'pemetrexed medac.
- jekk haadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tiehu tilqima kontra l-yellow fever.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tuża Pemetrexed medac jekk:

- bħalissa għandek jew fil-passat kellek xi problemi fil-kliewi, għaliex jista' jkun li ma tkunx tista' tiehu Pemetrexed medac. Qabel kull infużjoni ser jittehdulek kampjuni tad-demm tiegħek biex jiġi evalwat jekk għandekx funzjoni suffiċjenti tal-kliewi u tal-fwied u jekk għandekx biżżejjed ċelluli tad-demm biex tingħata Pemetrexed medac. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża jew jistenna f'it iehor biex jagħtik it-trattament skont il-kundizzjoni ġenerali tiegħek u jekk l-għadd ta' ċelluli tad-demm tiegħek ikun baxx wisq. Jekk tkun qed tingħata cisplatin ukoll, it-tabib tiegħek sejjer jara li tkun idratat/a sew/wa u li tingħata trattament xieraq kontra r-rimettar qabel u wara li tingħata cisplatin.
- kellek jew se jkollok trattament permezz tar-radjażzjoni, għax meta tiehu Pemetrexed medac, kmieni jew tard fit-trattament jista' jkollok reazzjoni għar-radjażzjoni.
- dan l-aħħar ħadt xi tilqim, għax hemm il-possibbiltà li dan jikkawża xi effetti ħżiena meta tiehu Pemetrexed medac.
- għandek mard tal-qalb jew passat mediku ta' mard tal-qalb.
- għandek akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-pulmun tiegħek, peress li t-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jneħħilek dak il-fluwidu qabel ma jagħtik Pemetrexed medac.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Pemetrexed medac

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu xi mediċini għall-uġiħ jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal mediċini msejja "mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi" (NSAIDs), fosthom mediċini 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 mediċini tista' tiehu u meta tista' teħodhom skont id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' Pemetrexed medac u/jew l-istat tal-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Jekk għandek xi dubju, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk xi mediċini li għandek humiex NSAIDs.

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

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

Tqala

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. L-użu ta' Pemetrexed medac għandu jiġi evitat waqt it-tqala. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju potenzjali li tiehu Pemetrexed medac waqt it-tqala. In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'pemetrexed medac u għal 6 xhur wara li jkunu rċewew l-aħħar doża.

Treddigh

Ma għandekx tredda' waqt li tuża Pemetrexed medac. Tkellem mat-tabib tiegħek dwar meta jkun sikur li terġa' tibda tredda' wara li tispicċa t-trattament tiegħek.

Fertilità

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen/a b'pemetrexed medac. Ogħqod attent meta ssuq jew thaddem magni.

Pemetrexed medac fih sodium

Pemetrexed medac 100 mg

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 100 mg, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Pemetrexed medac 500 mg

Din il-medicina fiha 54 mg sodium (il-komponent prinċipali ta' melh tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 500 mg. Dan hu ekwivalenti għal 2.70% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Pemetrexed medac 1,000 mg

Din il-medicina fiha 108 mg sodium (il-komponent prinċipali ta' melh tat-tisjir/ li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 1,000 mg. Dan hu ekwivalenti għal 5.40% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif għandek tuża Pemetrexed medac

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

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

Meta tuża Pemetrexed medac flimkien ma' cisplatin:

It-tabib jew spizjar tal-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 medac. L-infużjoni ta' cisplatin tiehu madwar sagħtejn.

Ġeneralment l-infużjoni tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra

Kortikosteroidi

It-tabib tiegħek jordnalek pilloli tal-isteroidi (ekwivalenti għal 4 mg ta' dexamethasone darbtejn kuljum) li jkollok bżonn tiehu l-ġurnata ta' qabel, dakinhar u l-ġurnata ta' wara t-trattament b'pemetrexed medac. 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 – 1,000 µg) li trid tiehu darba kuljum waqt it-trattament b'pemetrexed medac. Trid tiehu mill-inqas 5 dozi matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' Pemetrexed medac. Trid tkompli tiehu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Pemetrexed medac. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' Vitamina B₁₂ (1,000 µg) fil-ġimgħa ta' qabel li tingħata Pemetrexed medac u mbagħad madwar kull 9 ġimgħat (li jikkorrispondu għal 3 korsijiet ta' trattament b'pemetrexed medac). 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-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

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

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

- deni jew infezzjoni (rispettivament, komuni jew komuni ħafna): jekk għandek temperatura ta' 38 °C jew aktar, għarqan jew għandek sinjali oħra ta' infezzjoni (peress li jista' jkollok ċelluli bojod tad-demmi 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 komuni).
- jekk thoss uġiġh, ħmura, nefha jew ġrieħi 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. Aghmel kuntatt mat-tabib tiegħek jekk ikollok raxx sever jew ħakk jew jkollok ħafna nfafet (is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekroliżi epidermali tossika).
- jekk thossok għajjen/a, thossok li ġej xi hass ħażin, tispiċċa bla nifs faċilment, jew jekk tidher pallidu/a (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni ħafna).
- jekk ikollok telf ta' demm mill-ħanek, mill-imnieher jew mill-ħalq jew telf ta' demm li ma jistax jieqaf, awrina li għandha kulur ħamrani jew jagħti fir-roża, ikollok tbenġil li mhux mistenni (peress li jista' jkollok inqas plejtlits fid-demmi min-normal, li huwa komuni).
- jekk f'daqqa waħda thossok qed/a taqta' nifsek, uġiġh qawwi f'sidrek jew sogħla b'katarru li jkun fih id-demmi (mhux komuni) (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

L-effetti sekundarji li ġejjin jistgħu jsejnhu waqt il-trattament b'pemetrexed:

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

Infezzjoni

Faringite (griżmejn juġġu)

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

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi

Livell baxx ta' emoglobina

Uġiġh, ħmura, nefha u ġrieħi f'halqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Ġilda li twaqqa' l-qxur

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

Telqa (Gheja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Infezzjoni fid-demmi

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

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

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

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor, bojod tad-demmm u tal-plejtlits
 Attakk ta' puplesija
 Tip ta' attakk ta' puplesija fejn tinstadd arterja li tgħaddi għall-moħħ
 Fsada ġewwa l-kranju
 Anġina (Uġiġh tas-sider ikkawżat minn tnaqqis fil-fluss tad-demmm lill-qalb)
 Attakk tal-qalb
 Djuqija jew sadd tal-arterji koronarji
 Žieda fir-ritmu tal-qalb
 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' demmm aħmar jgħajjat mill-anu
 Fsada fil-passaġġ gastrointestinali
 Fqigh tal-musrana
 Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-esofagu
 Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-musrana l-kbira, fejn jista' jkun hemm ukoll fsada intestinali jew rettali (dehret biss flimkien ma' cisplatin)
 Infjammazzjoni, edima, eritema u ulċerazzjoni tas-superfiċje mukożali tal-esofagu kkawżat minn terapija ta' radjazzjoni
 Infjammazzjoni tal-pulmun ikkawżat minn terapija ta' radjazzjoni

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

Il-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demmm
 Xokk anafilattiku (reazzjoni allergika severa)
 Kondizzjoni infjammatorja tal-fwied
 Ħmura fil-ġilda
 Raxx fil-ġilda li tiżviluppa f'post fejn preċedement 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 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-riġlejn, id-dirgħajn u l-addome

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

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

Ħmura, uġiġħ u neħħa l-aktar tar-riġlejn

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

Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)

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

Disturb tal-kliwi li tinvolvi l-mewt taċ-ċelluli epitiljali tat-tubuli li jiffurmaw it-tubuli renali

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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 medac

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

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

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

Soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni: Il-prodott għandu jintuża immedjatament. Meta ppreparat kif suppost, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed, ingħatat prova tagħha għal 24 siegħa f'temperatura ta' frigġ (2 °C – 8 °C).

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Pemetrexed medac

Is-sustanza attiva hi pemetrexed.

Pemetrexed medac 100 mg: Kull kunjett fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Pemetrexed medac 500 mg: Kull kunjett fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Pemetrexed medac 1,000 mg: Kull kunjett fih 1,000 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 25 mg/ml ta' pemetrexed.

Is-sustanzi l-oħrajn huma mannitol, hydrochloric acid u sodium hydroxide; jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Pemetrexed medac fih sodium".

Kif jidher Pemetrexed medac u l-kontenut tal-pakkett

Pemetrexed medac huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-gomma.

Huwa trab abjad għal isfar ċar.

Kull pakkett ta' Pemetrexed medac fih kunjett wieħed li fih 100, 500 jew 1,000 mg ta' pemetrexed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Manifattur:

Synthon Hispania SL

C/Castelló n°1, Pol. Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat

Barcelona

Spanja

Tel.: +34 936401516

Fax: +34 936401146

Synthon, s.r.o.

Brněnská 32/čp. 597

67801 Blansko

Ir-Repubblika Ċeka

Tel.: +420 516 427 311

Fax: +420 516 417 350

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.

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

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fit-trattament tas-saħħa:

Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi

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

Pemetrexed medac 500 mg:

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

Pemetrexed medac 1,000 mg:

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

Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab ikun inhall għal kollox. Is-soluzzjoni li tirriżulta hija ċara u tvarja minn bla kulur sa kulur safrani mingħajr ma l-kwalità tal-prodott tiġi affettwata b'mod negattiv. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hija bejn 6.6 u 7.8. **Ikun meħtieġ li ssir iżjed dilwizzjoni.**

4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100 ml b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġħoti u boroż tal-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' dilwenti li fihom il-kalcju, inkluzi l-injezzjoni ta' Ringer lactated u l-injezzjoni ta' Ringer.
6. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mogħtija permezz ta' injezzjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment għall-preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.
7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

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

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

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

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

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

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

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