

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Krka 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Pemetrexed Krka 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Pemetrexed Krka 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat). Eftir blöndun (sjá kafla 6.6) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 11 mg (0,48 mmól) af natríumi.

Pemetrexed Krka 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat). Eftir blöndun (sjá kafla 6.6) inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 54 mg (2,35 mmól) af natríumi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).
Hvít til annaðhvort ljósgul eða grængul frostþurrkuð kaka eða duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Illkynja miðþekjuæxli (mesothelioma) í brjósthimnu

Pemetrexed Krka samhliða cisplatíni er gefið til að meðhöndla sjúklinga með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í brjósthimnu, sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður með krabbameinslyfjum.

Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (Non-small cell lung cancer, NSCLC)

Pemetrexed Krka samhliða cisplatíni er gefið sem fyrsta meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjurgerð (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Krka er gefið eitt sér sem viðhaldsmeðferð til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjurgerð þegar sjúkdómur hefur ekki versnað strax í kjölfar krabbameinsmeðferðar sem inniheldur platínu. (sjá kafla 5.1).

Pemetrexed Krka er gefið eitt sér sem annað meðferðarúrræði til að meðhöndla sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, að frátöldum æxlum sem aðallega eru af flöguþekjurgerð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Pemetrexed Krka má aðeins gefa undir stjórn læknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

Pemetrexed Krka gefið samhliða cisplatini

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Krka fyrir sjúklinga með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu er 500 mg/m² líkamsyfirborðs (BSA) gefið sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Ráðlagður skammtur cisplatins er 75 mg/m² BSA, gefið með innrennsli í æð á 2 klukkustundum um 30 mínútum eftir lok pemetrexeds gjafar á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Gefa skal sjúklingum ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir gjöf cisplatins (sjá einnig nánari upplýsingar um skammtastærðir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatin).

Pemetrexed Krka gefið eitt sér

Ráðlagður skammtur af Pemetrexed Krka fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur verið reynd er 500 mg/m² BSA, gefið með innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu.

Ráðlögð lyfjaforgjöf

Til að minnka tíðni og alvarleika húðeinkenna skal gefa barkstera daginn fyrir, sama dag og daginn eftir pemetrexed gjöf. Barksteraskammtar skulu jafngilda inntöku á 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Til að minnka eiturvirkni verða sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með pemetrexedi einnig að fá vítamínuppbót (sjá kafla 4.4). Sjúklingar verða að fá fólínsýru, eða fjölvítamín sem inniheldur fólínsýru (350-1.000 míkrogrömm), daglega. Taka verður að minnsta kosti fimm skammta af fólínsýru á síðustu sjö dögum fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og halda verður áfram meðan á meðferð stendur og í 21 dag eftir síðasta skammt af pemetrexedi. Sjúklingar verða einnig að fá B₁₂-vítamín með inndælingu í vöðva (1.000 míkrogrömm) í vikunni fyrir fyrsta skammt af pemetrexedi og einu sinni á þriggja lotna fresti eftir það. Síðari inndælingar B₁₂-vítamíns má gefa á sama degi og pemetrexed.

Eftirlit

Fylgjast skal með öllum sjúklingum sem fá pemetrexed fyrir hvern skammt með heildar blóðkornatalningu, þar með talin deilitalning hvítra blóðkorna og blóðflagnatalning. Fyrir hverja lyfjagjöf ætti að gera blóðpróf til að meta nýrna- og lifrarstarfsemi. Sjúklingar þurfa að uppfylla eftirfarandi skilyrði fyrir hverja lyfjagjafarlotu: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) ætti að vera ≥ 1.500 frumur/mm³ ($1,5 \times 10^9/l$) og blóðflögur ættu að vera ≥ 100.000 frumur/mm³ ($100 \times 10^9/l$).

Kreatínín úthreinsun ætti að vera ≥ 45 ml/mín.

Heildarbílírúbín ætti að vera $\leq 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi (ALK), aspartat amínótransferasi (AST eða SGOT) og alanín amínótransferasi (ALT eða SGPT) ættu að vera ≤ 3 sinnum efri viðmiðunarmörk. Alkalískur fosfatasi, AST og ALT ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk er ásættanlegt ef krabbamein er í lifur.

Skammtaaðlögun

Skammtaaðlaganir við upphaf síðari meðferðarlotna ættu að vera byggðar á lægstu blóðkornatalningu eða hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu meðferðarlotu. Seinka má meðferð til að gefa sjúklingi tækifæri til að jafna sig. Eftir að sjúklingur hefur jafnað sig skal hann endurmeðhöndlaður samkvæmt leiðbeiningum í töflum 1, 2 og 3 sem eiga við þegar Pemetrexed Krka er notað eitt sér eða samhliða cisplatini.

Tafla 1 – Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Krka (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eituráhrif á blóðmynd	
Lágmarks ANC $< 500/mm^3$ og lágmarksfjöldi blóðflagna $\geq 50.000/mm^3$	75% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Krka og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna $< 50.000/mm^3$ án tillits til lágmarks ANC	75% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Krka og cisplatin)
Lágmarksfjöldi blóðflagna $< 50.000/mm^3$ með blæðingu ^a án tillits til lágmarks ANC	50% af síðasta skammti (bæði Pemetrexed Krka og cisplatin)

^a Þessi mælikvarði er í samræmi við National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998) skilgreining á \geq CTC 2. stigs blæðingu.

Ef sjúklingar fá \geq stig 3 eitúráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd (að undanskildum eitúráhrifum á taugar) ætti að bíða með Pemetrexed Krka þar til mælinganiðurstöður fást sem eru lægri eða jafnar gildum sjúklings fyrir meðferð. Hefja ætti meðferð aftur samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2.

Tafla 2 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Krka (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin– Eitúráhrif sem koma ekki fram í breytingum á blóðmynd ^{a, b}		
	Skammtur af Pemetrexed Krka (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
Öll eitrunaráhrif af stigi 3 eða 4 nema slímubólga	75% af síðasta skammti	75% af síðasta skammti
Öll tilfelli af niðurgangi sem leiða til sjúkrahúsinnlagnar (án tillits til eitrunarstigs) eða niðurgangur af stigi 3 eða 4.	75% af síðasta skammti	75% af síðasta skammti
Slímubólga af stigi 3 eða 4	50% af síðasta skammti	100% af síðasta skammti

^aNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)
^bTaugaeiturvirkni útilokuð

Ef sjúklingur fær eitúráhrif á taugar er ráðlögð skammtaaðlögun fyrir Pemetrexed Krka og cisplatin í töflu 3. Sjúklingar ættu að hætta meðferð ef vart verður við eitúráhrif á taugar af stigi 3 eða 4.

Tafla 3 - Skammtaaðlögunartafla fyrir Pemetrexed Krka (eitt sér eða með öðru lyfi) og cisplatin – Eitúráhrif á taugar		
CTC^a Stig	Skammtur af Pemetrexed Krka (mg/m²)	Skammtur fyrir cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100% af síðasta skammti	100% af síðasta skammti
2	100% af síðasta skammti	50% af síðasta skammti

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2,0; NCI 1998)

Hætta ætti meðferð með Pemetrexed Krka ef sjúklingur verður fyrir eitúráhrifum, hvort sem þau koma fram í breytingum á blóðmynd eða ekki, af stigi 3 eða 4 eftir tveggja skammta minnkun eða strax ef vart verður eitúráhrifa á taugar af stigi 3 eða 4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum hefur ekkert bent til þess að sjúklingar 65 ára eða eldri séu í aukinni hættu á aukaverkunum samanborið við sjúklinga sem eru yngri en 65 ára. Ekki er nauðsynlegt að minnka skammta umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga.

Börn

Meðferð með Pemetrexed Krka við illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu og lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð á ekki við hjá börnum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (stöðluð Cockcroft og Gault formúla eða Tc99m-DPTA sermisúthreinsunaraðferð sem mælir gaulksúunarhraða)

Pemetrexed er aðallega útskilið óbreytt um nýru. Ekki var þörf á skammtaaðlögun í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun ≥ 45 ml/mín. umfram það sem mælt er með fyrir aðra sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægjanleg gögn um notkun pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun undir 45 ml/mín.; því er ekki mælt með notkun pemetrexeds hjá þeim (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Engin tengsl hafa fundist milli ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) eða heildarbílírúbíns og lyfjahvarfa pemetrexeds. Hins vegar hafa sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi, svo sem bílírúbín $>1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk og/eða amínótransferasi $>3,0$ sinnum efri viðmiðunarmörk (engin lifrarmeinvörp) eða $>5,0$ sinnum efri viðmiðunarmörk (með meinvörpum í lifur), ekki verið sérstaklega rannsakaðir.

Lyfjagjöf

Pemetrexed Krka er til notkunar í bláæð. Pemetrexed Krka á að gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags meðferðarlotu.

Varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun og gjöf Pemetrexed Krka og leiðbeiningar um blöndun og þynningu á Pemetrexed Krka fyrir lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Bólusetning gegn gulusótt samhliða meðferð (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Pemetrexed getur bælt virkni beinmergs sem kemur fram í daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi (eða blóðfrumnafæð) (sjá kafla 4.8). Mergbæling er venjulega skammtatakmarkandi eiturvirkni. Fylgjast ætti með mergbælingu hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og ekki ætti að gefa sjúklingum pemetrexed fyrir en heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) verður aftur ≥ 1.500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna nær aftur ≥ 100.000 frumur/mm³. Skammtaaðlaganir í síðari meðferðarlotum ættu að vera byggðar á lágsta gildi ANC, blóðflagnatalningu og hámarksskammti sem olli ekki eituráhrifum á blóðmynd í síðustu lotu (sjá kafla 4.2).

Greint var frá heildarminnkun á eiturverkunum og fækkun tilfella af stigi 3/4 með eða án eituráhrifa á blóðmynd eins og daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sóttþita og sýkingu með daufkyrningafæð af stigi 3/4 þegar formeðhöndlað var með fólínsýru og vítamín B₁₂ var gefið. Þess vegna skal ráðleggja öllum sjúklingum sem fá meðferð með pemetrexed að taka fólínsýru og vítamín B₁₂ sem fyrirbyggjandi ráðstöfun til að draga úr eituráhrifum við meðferðina (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu ekki lyfjaforgjöf með barksterum. Lyfjaforgjöf með dexametasóni (eða jafngildu) getur dregið úr fjölda og alvarleika einkenna frá húð (sjá kafla 4.2).

Takmarkaður fjöldi sjúklinga með kreatínín úthreinsun undir 45 ml/mín. hefur verið rannsakaður. Þess vegna er gjöf pemetrexeds hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun <45 ml/mín. ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast töku bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) eins og íbúprófens og acetýlsalisísýru ($>1,3$ g á dag) í 2 daga fyrir, sama dag og 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem uppfylla skilyrði fyrir pemetrexed meðferð skal rjúfa meðferð með NSAID lyfjum með langan helmingunartíma brotthvarfs í a.m.k. 5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá alvarlegum áhrifum á nýru, þ.m.t. bráðri nýrnabilun, með pemetrexedi einu sér eða þegar það er notað með öðrum krabbameinslyfjum. Hjá mörgum af þeim sjúklingum þar sem þetta átti sér stað voru undirliggjandi áhættuþættir sem gætu leitt til nýrnavandamála, þar með talið vessaþurrð eða háþrýstingur eða sykursýki sem þegar voru til staðar. Einnig hefur verið greint frá nýrnaþvaghlaupi og drepri í nýrnaþíplum eftir markaðssetningu lyfsins við notkun með pemetrexedi einu sér eða með öðrum krabbameinslyfjum. Flestar aukaverkanirnar gengu til baka eftir að notkun pemetrexeds var hætt. Sjúklingar eiga að vera undir reglulegu eftirliti hvaða varðar brátt drep í

nýrnaþíplum, skerta nýrnastarfsemi og merki og einkenni um nýrnaþvaghlaup (t.d. blóðnatríumhækkun).

Áhrif vökva í þriðja hólfi (third space fluid), eins og fleiðruvökva eða vökva í kviðarholi, á pemetrexed hafa ekki verið skilgreind fyllilega. Í fasa 2 rannsókn á pemetrexedi hjá 31 krabbameinsjúklingi með fast æxli og stöðugan vökva í þriðja hólfi sást enginn munur á jafnvægisþéttni pemetrexed skammts í plasma eða úthreinsun borið saman við sjúklinga án uppsafnaðs vökva í þriðja hólfi. Því má íhuga losun á vökva í þriðja hólfi fyrir pemetrexed meðferð en það þarf ekki að vera nauðsynlegt.

Alvarleg vessaþurrð hefur komið fram vegna eitúrahrifa á meltingarveginn þegar pemetrexed er gefið með cisplatíni. Þess vegna ættu sjúklingar að fá ógleðistillandi lyf og vökva fyrir og/eða eftir meðferð.

Sjaldgæf dæmi voru um alvarleg hjarta- og æða meintilvik í klínískum rannsóknum með pemetrexedi, þar með talið hjartadrep og meintilvik í heilaæðum, venjulega þegar það var gefið með öðrum frumuskemmandi lyfjum. Flestir sjúklinganna sem fengu þessi tilvik höfðu áhættuþætti í hjarta og æðum (sjá kafla 4.8).

Ónæmisbæling er algeng hjá krabbameinssjúklingum. Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun með lifandi veikluðu bóluæfni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðæfni. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana. Mælt er með getnaðarvörnum eða kynlífsbindindi. Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.6).

Tilkynningar hafa borist um tilfelli geislunarlungnabólgu (e. radiation pneumonitis) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með geislun annaðhvort fyrir, meðan eða eftir meðferð með pemetrexedi. Nauðsynlegt er að fylgjast vel með þessum sjúklingum og gæta varúðar við notkun á öðrum lyfjum sem auka næmi fyrir geislun.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (radiation recall) hjá sjúklingum nokkrum vikum eða jafnvel árum eftir geislameðferð.

Hjálpærfni

Pemetrexed Krka 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pemetrexed Krka 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur u.þ.b. 54 mg af natríumi í hverju hettuglasi, sem jafngildir 2,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Pemetrexed skilst aðallega út óbreytt um nýru með nýrnaþípluseytingu en minna með gaukulsíun. Samhliða gjöf annarra lyfja sem valda nýrnaskemmdum (t.d. amínóglýkosíðar, þvagræsilyf, platinumsambönd, cyclosporin) gæti hugsanlega leitt til hægari úthreinsunar pemetrexeds. Slíka blöndu ætti að nota með varúð. Ef það er nauðsynlegt ætti að fylgjast náið með kreatínín úthreinsun.

Samhliða gjöf lyfja sem eru einnig seytuð um nýrnaþíplur (t.d. probenesíð, penicillín) getur hugsanlega hægt á úthreinsun pemetrexeds. Gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru gefin með pemetrexedi. Ef það er nauðsynlegt ætti að fylgjast náið með kreatínín úthreinsun.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 80 ml/mín.) geta stórir skammtar af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum eins og íbúprófen > 1.600 mg/dag) og stórir skammtar af acetýlsalisýlsýru ($\geq 1,3$ g/dag) dregið úr brotthvarfi pemetrexeds og þar af leiðandi aukið aukaverkanir af pemetrexedi. Því skal gæta varúðar ef sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 80 ml/mín.) eru gefnir stórir skammtar af NSAID lyfjum eða acetýlsalisýlsýru samhliða pemetrexedi.

Sjúklingar með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun frá 45 til 79 ml/mín.) skulu forðast samhliða töku pemetrexeds og NSAID (t.d. íbúprófen) eða acetýlsalisýlsýru í stórum skömmtum í 2 daga fyrir, sama dag og 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.4).

Vegna skorts á upplýsingum um hugsanlegar milliverkanir við NSAID með lengri helmingunartíma, eins og piroxicam eða rofecoxib, skal rjúfa meðferð með þessum lyfjum samhliða pemetrexedi hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í minnst 5 daga fyrir, sama dag og í minnst 2 daga eftir gjöf pemetrexeds (sjá kafla 4.4). Ef samhliða gjöf NSAID lyfja er nauðsynleg skal hafa náði eftirlit með sjúklingum hvað varðar eituráhrif, sérstaklega með tilliti til beinmergsbælingar og eituráhrifa á meltingarfæri.

Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn með frymisagnir úr mannalifur benda til þess að pemetrexed sé ekki líklegt til að valda klínískt marktækri hömlun á efnaskipta úthreinsun lyfja sem eru umbrotin af CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 og CYP1A2.

Milliverkanir sameiginlegar með öllum frumuskemmandi lyfjum

Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með krabbamein er notkun segavarnandi lyfja hjá þeim algeng. Ef ákveðið er að meðhöndla sjúklinga með segavarnandi lyfjum til inntöku krefst það fleiri mælinga á INR (International Normalised Ratio) vegna mikils munar á blóðstorknun milli einstaklinga meðan sjúkdómurinn varir og möguleikans á milliverkun milli segavarnandi lyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

Frábendingar á samhliða lyfjanotkun: Bóluefni gegn gulusótt: Hætta á banvænum almennum bóluefnasjúkdómi (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjanotkun sem ekki er mælt með: Lifandi, veiklað bóluefni (nema gegn gulusótt, sem má ekki nota samhliða): hættu er á alvarlegum, hugsanlega banvænum sjúkdómi. Ahættan er aukin hjá sjúklingum sem eru þegar ónæmisbældir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Notið deytt bóluefni þegar það er til (lömunarveiki) (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagiöf

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Pemetrexed getur haft skaðleg áhrif á erfðaeefni. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á pemetrexed meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Kynþroska karlmönnum er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir hana.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pemetrexeds á meðgöngu en pemetrexed, eins og önnur krabbameinslyf, er talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota pemetrexed á meðgöngu nema meðferðin sé nauðsynleg og að mögulegur ávinningur fyrir móðurina sé meiri en áhættan fyrir fóstrið (sjá kafla 4.4).

Brjóstagiöf

Ekki er þekkt hvort pemetrexed skilst út í brjóstamjólk og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir á barn á brjósti. Stöðva á brjóstagiöf á meðan á meðferð með pemetrexedi stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Vegna möguleika á að pemetrexed valdi óafturkræfri ófrjósemi er karlmönnum ráðlagt að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um að pemetrexed valdi þreytu. Þess vegna skulu sjúklingar varast að aka eða nota vélar ef þeir verða varir við þessa aukaverkun.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt er um og tengjast pemetrexedi, hvort sem um einlyfja eða samhliða meðferð er að ræða, er beinmergsbæling sem lýsir sér sem blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð og eitúráhrif á meltingarfæri sem koma fram sem lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, harðlífi, kokbólga, slímhimnubólga og munnbólga. Aðrar aukaverkanir geta meðal annarra verið eitúráhrif á nýru, hækkaðir aminorótransferasar, hárlos, þreyta, ofþornun, útbrot, sýking/sýklasótt og taugakvilli. Mjög sjaldgæf tilvik eru meðal annars Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir sem fram komu í lykilrannsóknnum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN og PARAMOUNT) og eftir markaðssetningu lyfsins og tengdust pemetrexed, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða ásamt cisplatini, óháð orsakasamhengi.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum. Stuðst er við eftirtalda tíðniflokkun: mjög algengar: $\geq 1/10$; algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$; sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$; mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$; koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$ og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4. Tíðni aukaverkana af öllum alvarleikastigum sem fram komu í lykilrannsóknnum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins: JMEI (pemetrexed vs docetaxel), JMBD (pemetrexed og cisplatin vs GEMZAR og cisplatin), JMCH (pemetrexed og cisplatin vs cisplatin), JMEN og PARAMOUNT (pemetrexed og besta stuðningsmeðferð vs lyfleysa og besta stuðningsmeðferð) og eftir markaðssetningu lyfsins, óháð orsakasamhengi.

Líffærafl okkur (MedDR A)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking ^a Kokbólga	Sýklasótt ^b			Bólga í húð eða undirhúð	
Blóð og eitlar	Daufkyrnin gafæð Hvítfrumna fæð Lækkað gildi blóðrauða	Daufkyrning afæð með hita Minnkaður fjöldi blóðflagna	Blóðfrumna fæð	Blóðlýsibl óðleysi af völdum sjálfsöfnæmis		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		Bráða- ofnæmislost		
Efnaskipti og næring		Vessapurrð				

Lífærafl okkur (MedDR A)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi		Bragðtruflanir Útlægur hreyfitaugakvilli Útlægur skyntaugakvilli Sundl	Heilaslag Blóðþurrðarslag Innankúpublæðing			
Augu		Tárubólga Augnþurrkur Aukin taramyndun Glæru- og tárusigg (keratoconjunctivitis sicca) Bjúgur á augnlokum Yfirborðskvilli í auga (ocular surface disease)				
Hjarta		Hjartabilun Hjartsláttartruflanir	Hjartaöng Drep í hjartavöðva Kransæðasjúkdómur Ofansleglasláttartruflanir			
Æðar			Blóðþurrð í útlægum vefjum ^c			
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti			Lungnasegarek Millivefslungna bólga ^{b,d}			
Meltingarferi	Munnbólga Lystarleysi Uppköst Niðurgangur Ógleði	Meltingarónot Hægðatregða Kviðverkur	Blæðing frá endaparmi Blæðing frá meltingarvegi Rof á meltingarvegi Vélindabólga Ristilbólga ^c			

Lífærafl okkur (MedDR A)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Lifur og gall		Hækkað gildi alanín amínótransferrasa Hækkað gildi aspartat amínótransferrasa		Lifrabólga		
Húð og undirhúð	Útbrot Húðflöggun	Oflitun Kláði Regnbogaroðasótt Hárlos Ofsakláði		Roðapöt	Stevens-Johnson heilkenni ^b Húðþekjudrepslos ^b Blöðrusóttarlíki (pemphigoid) Húðbólga með blöðrum Áunnið blöðruhúðþekjulos (acquired epidermolysis bullosa) Roðapötsbjúgur ^f Sýndarhúðbeðsbólga Húðbólga Exem Klæindi (prurigo)	
Nýru og þvagfæri	Minnkuð úthreinsun kreatíníns Hækkað gildi kreatíníns í blóði ^c	Nýrnabilun Minnkaður gaukulsíunar hraði				Flóðmiga (nephrogenic diabetes insipidus) Drep í nýrnaíplum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti Verkur Bjúgur Brjóstverkur Slímhúðarbólga				
Rannsóknarniðurstöður		Hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa				

Lífærafl okkur (MedDR A)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Averkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Geislunar-bólga í vélinda Geislunarlungna bólga	Staðbundin viðbrögð á geislunarstað (recall phenomenon)		

^a með eða án daufkyrningafæðar

^b banvænt í sumum tilvikum

^c leiðir stundum til dreps í útlimum

^d með skerðingu á öndunargetu

^e eingöngu þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni

^f aðallega í fótum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynnt einkenni ofskömmtnunar eru meðal annars daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, slímbólga, skynfjöltaugakvilli og útbrot. Við ofskömmtnun er hægt að búast við meðal annars beinmergsbælingu, sem lýsir sér með daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Að auki getur sýking, með eða án hita, niðurgangur og/eða slímbólga komið fram. Ef grunur leikur á ofskömmtnun þarf að fylgjast með blóðhag sjúklings og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Íhuga skal notkun kalsíum fólínats / fólínsýru þegar ofskömmtnun pemetrexeds er meðhöndluð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, fólínsýruhliðstæða, ATC flokkur: L01BA04

Pemetrexed Krka (pemetrexed) er fjölvirkt andfólat krabbameinslyf sem verkar með því að trufla mikilvæga fólínháða efnaskiptaferla sem eru nauðsynlegir fyrir frumuskiptingu.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að pemetrexed virkar sem fjölvirkt andfólat með því að hindra tymidyl syntasa (TS), dihydrofolat reductasa (DHFR) og glycinamíð ribonucleotíð formyltransferasa (GARFT) sem eru fólatháð lykileinsím fyrir *de novo* myndun tymidins og purin núkleótíða. Pemetrexed er flutt inn í frumurnar bæði með afoxuðum fólát bera og fólát bindandi próteinkerfi í himnu. Þegar það er komið inn í frumuna er pemetrexedi umbreytt hratt og skilvirkt í polyglutamat form af ensím folylpolyglutamat syntasa. Polyglutamat formin verða eftir inni í frumunni og eru jafnvel enn betri hemlar á TS og GARFT. Myndun á polyglutamat er ferli sem er háð tíma og þéttni sem verður í krabbameinsfrumum og í minna magni í venjulegum vef. Umbrotsefni polyglutamats eru með lengri helmingunartíma sem leiðir til lengri lyfjaverkunar í illkynja frumum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á pemetrexedi hjá öllum undirhópum barna við samþykktum ábendingum (sjá kafla 4.2).

Klínísk verkun

Miðþekjuæxli

EMPHACIS, fjölsetra, slembiröðuð, einblind, fasa 3 rannsókn með pemetrexedi ásamt cisplatin samanborið við cisplatin eitt sér hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með lyfjum, hefur sýnt klíniska þýðingu fyrir lifun sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pemetrexedi og cisplatin en þeir lifðu að miðgildi 2,8 mánuðum lengur en sjúklingar sem fengu cisplatin eitt sér.

Meðan á rannsókninni stóð voru sjúklingum gefnir lágir skammtar af fólínsýru og vítamín B₁₂ til að minnka eiturvirgni. Aðalgreiningin í þessari rannsókn var gerð á öllum sjúklingunum sem var slembiraðað á meðferðararma sem fengu rannsóknarlyfið (slembiraðað og meðhöndlað). Greining á undirhópi var gerð á sjúklingum sem fengu fólínsýru og B₁₂ vítamínuppbót allan tímann meðan á meðferð stóð (full viðbótarmeðferð). Samantekt á niðurstöðum þessarar greiningar á verkun eru í töflunni hér fyrir neðan:

Tafla 5. Verkun pemetrexeds ásamt cisplatin vs. cisplatin í illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu

Verkunarbreyta	Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar		Full viðbótarmeðferð sjúklingar	
	Pemetrexed/ cisplatin	Cisplatin	Pemetrexed/ cisplatin	Cisplatin
	(N=226)	(N=222)	(N=168)	(N=163)
Miðgildi-heildarlifun (mánuðir)	12,1	9,3	13,3	10,0
(95 % CI)	(10,0-14,4)	(7,8-10,7)	(11,4-14,9)	(8,4-11,9)
Log Rank p-gildi ^a	0,020		0,051	
Miðgildi tíma fram að versnun æxlis (mánuðir)	5,7	3,9	6,1	3,9
(95 % CI)	(4,9-6,5)	(2,8-4,4)	(5,3-7,0)	(2,8-4,5)
Log Rank p-gildi ^a	0,001		0,008	
Tími þar til meðferð bregst (mánuðir)	4,5	2,7	4,7	2,7
(95 % CI)	(3,9-4,9)	(2,1-2,9)	(4,3-5,6)	(2,2-3,1)
Log Rank p-gildi ^a	0,001		0,001	
Heildar svörunartíðni ^b	41,3%	16,7%	45,5%	19,6%
(95 % CI)	(34,8-48,1)	(12,0-22,2)	(37,8-53,4)	(13,8-26,6)
Fisher's exact p-gildi ^a	<0,001		<0,001	
Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk				
^a p-gildi vísar í samanburð milli arma.				
^b Í pemetrexed/cisplatin arminum, slembiröðuðum og meðhöndluðum (N=225) og full viðbótarmeðferð (N=167)				

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á klínískt mikilvægum einkennum (verkur og andnað) sem tengjast illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu í pemetrexed/cisplatin arminum (212 sjúklingar) á móti cisplatin eitt sér arminum (218 sjúklingar) með lungnkrabbameins einkennakvarðanum. Einnig kom fram tölfræðilega marktækur munur í lungnastarfsemissprófum. Aðskilnaður milli meðferðararma fékkst með bætingu í lungnastarfsemi í pemetrexed/cisplatin arminum og hnignun í lungnastarfsemi með tíma í viðmiðunarmi.

Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi einu sér gegn illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Pemetrexed í skammtinum 500 mg/m² var rannsakað sem einlyfjameðferð hjá 64 sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður og voru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu. Heildarsvörunartíðnin var 14,1%.

NSCLC, sem annað meðferðarírræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, fasa 3 rannsókn með pemetrexedi samanborið við docetaxel hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið eða lungnkrabbamein með meinvörpum sem er ekki af

smáfrumugerð (NSCLC) og höfðu fengið lyfjameðferð áður sýndi að meðallifun var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi (fjöldi N=283 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) og 7,9 mánuðir hjá sjúklingum meðhöndlaðir með docetaxeli (fjöldi N=288 samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)). Fyrri krabbameinsmeðferðir innihéldu ekki pemetrexed. Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á áhrifum meðferðar á heildarlifun var pemetrexedi í hag samanborið við docetaxel, nema þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (N=399, 9,3 samanborið við 8,0 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall=0,78; 95% CI=0,61-1,00, p=0,047) og var docetaxeli í hag þegar um yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð var að ræða (N=172, 6,2 samanborið við 7,4 mánuði, aðlagð áhættuhlutfall=1,56; 95% CI=1,08–2,26, p=0,018). Ekki var tekið eftir klínískum mun sem skipti máli varðandi öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar frá annarri slembiraðaðri, III. stigs samanburðarrannsókn, gáfu til kynna að verkun (heildarlifun, lifun án versnunar) pemetrexeds er svipuð hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með docetaxeli (N=41) og hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa áður fengið docetaxel meðferð (N=540).

Tafla 6. Verkun pemetrexeds á NSCLC vs. docetaxel – þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)

	Pemetrexed	Docetaxel
Lifun (mánuðir)	(N=283)	(N=288)
• Miðgildi (m)	8,3	7,9
• 95% CI fyrir meðal	(7,0-9,4)	(6,3-9,2)
• HR	0,99	
• 95% CI fyrir HR	(0,82-1,20)	
• Non-inferiority p-gildi (HR)	0,226	
Lifun án framvindu sjúkdóms (mánuðir)	(N=283)	(N=288)
• Miðgildi	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82–1,16)	
Tími þar til meðferð bregst (TTTF – mánuðir)	(N=283)	(N=288)
• Miðgildi	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Svörun (n: hæf til svörunar)	(N=264)	(N=274)
• Svörunartíðni (%) (95 % CI)	9,1 (5,9 - 13,2)	8,8 (5,7 - 12,8)
• Stöðugur sjúkdómur (%)	45,8	46,4
Skammstafanir: CI = confidence interval = öryggismörk; HR = hazard ratio = áhættuhlutfall; ITT = intent to treat = samkvæmt meðferðaráætlun; N = heildarfjöldi sjúklinga		

NSCLC, sem fyrsta meðferðarúrræði

Fjölsetra, slembiröðuð, opin, III. stigs rannsókn með pemetrexedi og cisplatin samanborið við gemcitabin og cisplatin hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður og voru með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein eða meinvarps (stig IIIb eða IV) lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð sýndi að pemetrexed og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, N=862) uppfylltu aðalendapunktinn og sýndi klíníska verkun líkt og gemcitabin og cisplatin (ITT meðferðarhópurinn, N=863) hvað varðar heildarlifun (aðlagð áhættuhlutfall 0,94; 95% CI=0,84-1,05). Allir sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1.

Aðalgreiningin á verkun byggði á niðurstöðum frá ITT meðferðarhópnum. Næmnisgreiningar á aðalendapunktum verkunar voru einnig metnar hjá öllum fullgildum þátttakendum rannsóknarinnar (Protocol Qualified (PQ) population). Greiningar á verkun sem gerðar voru á öllum fullgildum þátttakendum var í samræmi við greiningu á ITT meðferðarhópi og styðja þá niðurstöðu að verkun pemetrexeds og cisplatin séu ekki síðri (non-inferiority) en verkun gemcitabins og cisplatin.

Lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)) og heildarsvörunar hlutfall voru svipuð milli meðferðararmanna: miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 4,8 mánuðir fyrir pemetrexed og

cisplatin samanborið við 5,1 mánuð fyrir gemcitabin og cisplatin (aðlagð áhættuhlutfall 1,04; 95% CI=0,94-1,15) og heildar svörunarhlutfall var 30,6% (95% CI=27,3-33,9) fyrir pemetrexed og cisplatin samanborið við 28,2% (95% CI=25,0-31,4) fyrir gemcitabin og cisplatin. Upplýsingar um lifun án versnunar sjúkdóms voru að hluta til staðfestar með óháðri könnun (400/1.725 sjúklingar voru valdir af handahófi og skoðaðir).

Greining á áhrifum vefjafræðilegra þátta lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð á heildarlifun sýndi klínískt mikilvægan mun á heildarlifun samkvæmt vefjafræðilegum niðurstöðum, sjá töflu hér fyrir neðan.

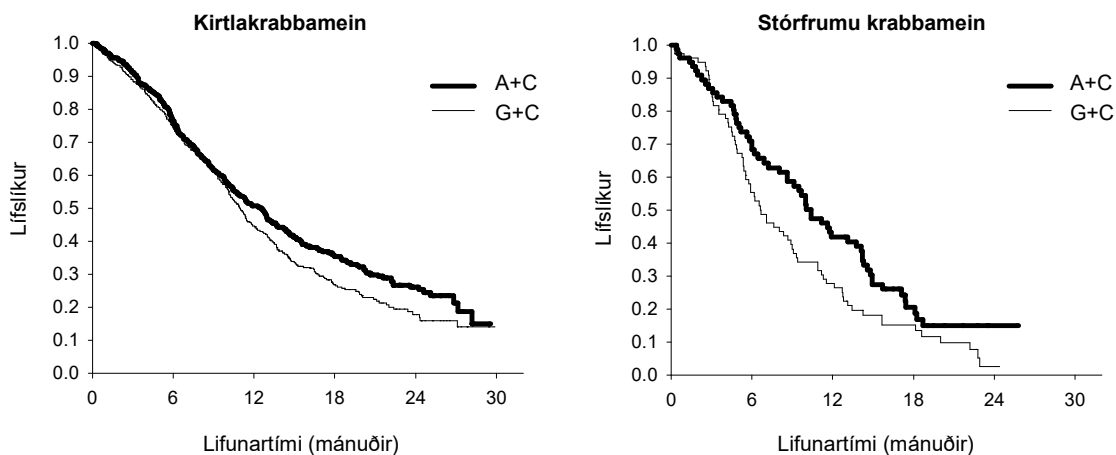
Tafla 7. Verkun pemetrexeds + cisplatin vs. gemcitabins + cisplatin sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð – Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) og vefjafræðilegir undirflokkar

ITT Þýði samkvæmt meðferðaráætlun og vefjafræðilegir undirflokkar	Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)				Aðlagð áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	Yfirburðir (superiority) p-gildi
	Pemetrexed + cisplatin		Gemcitabine + cisplatin			
ITT meðferðarhópur (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
Kirtlakrabbamein (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
Stórar frumur (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
Annað (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
Flöguþekjukrabbamein (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

Skammstafanir: CI = confidence interval; ITT = intent to treat; N = þýði skv. meðferðaráætlun

^a Jafngildi (noninferiority) tölfræðilega marktækt, með áhættuhlutfall vel fyrir neðan 1,17645 viðmiðunarmörk fyrir jafngildi (p<0,001)

Kaplan Meier línurit sem sýna heildarlifun sem metin er út frá vefjafræði



Ekki var hægt að sjá frá vefjafræðilegu sjónarhorni klínískan mun á öryggi pemetrexeds og cisplatin

innan undirhópa.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með pemetrexedi og cisplatini þurftu færri blóðgjafir (16,4% samanborið við 28,9%, $p < 0,001$), gjafir rauðkornaþykkis (16,1% samanborið við 27,3%, $p < 0,001$) og færri gjafir af blóðflögum (1,8% gegn 4,5%, $p = 0,002$). Sjúklingar þurftu einnig færri gjafir af erythroipoiteini/darpopietini (10,4% miðað við 18,1%, $p > 0,001$), G-CSF/GM-CSF (3,1% samanborið við 6,1%, $p = 0,004$) og járn (4,3% samanborið við 7,0%, $p = 0,021$).

NSCLC, viðhaldsmeðferð

JMEN

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (JMEN), var gerður samanburður á verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (N=441) við lyfleysu og BSC (N=222) hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein (stig IIIB) eða lungnakrabbamein með meinvörpum sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (Stig IV), og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegu tvílyfja krabbameinslyfjameðferðinni sem innihélt cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini, paclitaxeli, eða docetaxeli. Tvílyfjameðferð með pemetrexedi sem fyrsta meðferðarúrræði var ekki meðtalin. Allir sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Sjúklingarnir fengu viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstu meðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 5 viðhaldsmeðferðarlotur með pemetrexedi og 3,5 meðferðarlotur með lyfleysu. Í heildina luku 213 sjúklingar (48,3%) ≥ 6 meðferðarlotum og 103 sjúklingar (23,4%) luku ≥ 10 meðferðarlotum með pemetrexedi.

Rannsóknin náði aðalendapunktinum og sýndi fram á marktæka bætingu á lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (N=581, hópur metinn af óháðum aðila); miðgildi 4,0 mánuðir og 2,0 mánuðir (áhættuhlutfall=0,60; 95% CI=0,49-0,73; $p < 0,00001$). Skoðun óháðra aðila á myndgreiningu sjúklinga staðfesti mat rannsóknaraðila á niðurstöðum á lifun án versunar sjúkdóms. Miðgildi heildarlifunar (Overall survival, OS) hópsins (N=663) var 13,4 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 10,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall = 0,79 (95% CI=0,65-0,95; $p = 0,01192$).

Í samræmi við aðrar rannsóknir á pemetrexedi, var tekið eftir mismun á verkun miðað við NSCLC vefjafræði í JMEN. Hjá sjúklingum með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (N=430, hópur metinn af óháðum aðila) var miðgildi á lifun án versunar sjúkdóms 4,4 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 1,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall=0,47 (95% CI=0,37-0,60, $p = 0,00001$). Miðgildi heildarlifunar hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi vefjafræði flöguþekjukrabbameins (N=481) var 15,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 10,3 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall=0,70, 95% CI=0,56-0,88, $p = 0,002$). Að meðtaldri upphafsmeðferð var heildarlifun sjúklinga með NSCLC önnur en af yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð, 18,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk pemetrexed og 13,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall=0,71, 95% CI=0,56-0,88, $p = 0,002$).

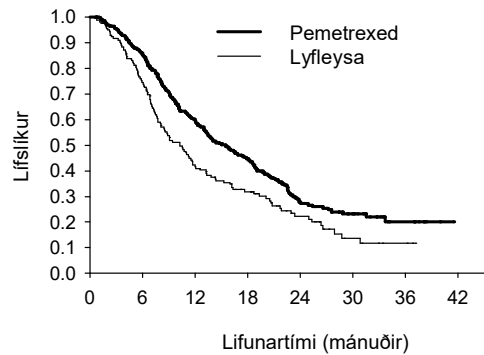
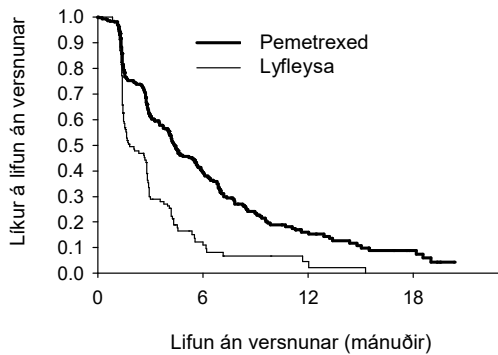
Niðurstöður á lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbameinsvefjagerð bentu ekki til sýndi engan ávinnings af notkun pemetrexeds fram yfir lyfleysu.

Ekki er klínískt marktækur breytileiki á öryggi pemetrexeds innan vefjafræðilegra undirhópa.

JMEN: Kaplan Meier línurit sem sýna lifun án versunar sjúkdóms (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun með pemetrexedi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð:

Lifun án versunar

Heildarlifun



PARAMOUNT

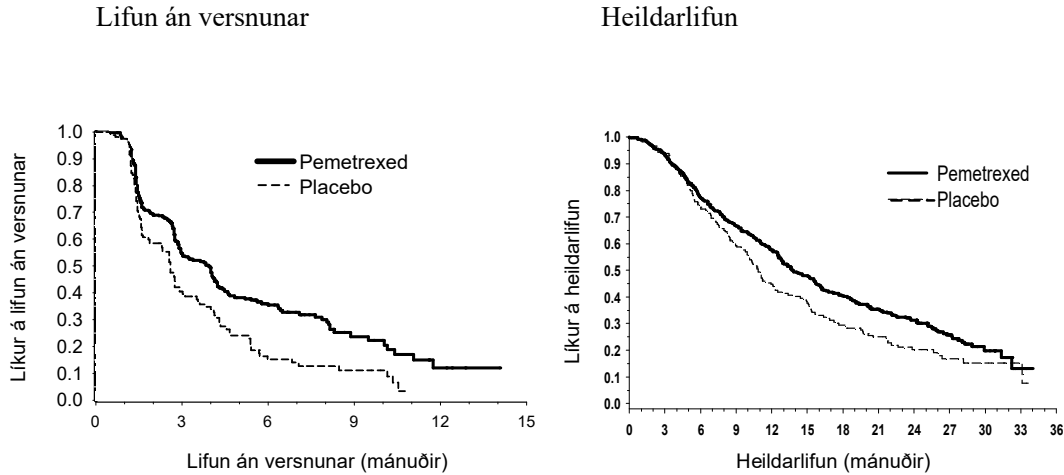
Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (PARAMOUNT), var gerður samanburður á verkun og öryggi áframhaldandi viðhaldsmeðferðar með pemetrexedi auk bestu mögulegu stuðningsmeðferðar (BSC) (N=359) og lyfleysu auk BSC (N=180) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (NSCLC) og var staðbundið og langt gengið (stig IIIB) eða með meinvörpum (stig IV), að frátöldum æxlum sem aðallega voru af flöguþekjurgerð og voru ekki með vaxandi sjúkdóm eftir 4 meðferðarlotur af upphaflegri tvílyfja krabbameinslyfjameðferð með pemetrexedi auk cisplatins. Af þeim 939 sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með pemetrexedi auk cisplatins var 539 slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með pemetrexedi eða lyfleysu. 44,9% slembiraðaðra sjúklinga sýndu fulla svörun eða svöruðu að hluta til og hjá 51,9% var sjúkdómsástand stöðugt með upphafsmeðferð með pemetrexedi auk cisplatins. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð þurftu að hafa ECOG frammistöðugildi 0 eða 1. Miðgildi tíma frá upphafi upphafsmeðferðar með pemetrexedi auk cisplatins fram að upphafi viðhaldsmeðferðar var 2,96 mánuðir, bæði hjá þeim sem fengu pemetrexed og lyfleysu. Slembiröðuðum sjúklingum var gefin viðhaldsmeðferð fram að versnun sjúkdóms. Verkun og öryggi voru mæld frá því að sjúklingum var slembiraðað eftir lok upphafsmeðferðar. Sjúklingar fengu að meðaltali 4 meðferðarlotur af viðhaldsmeðferð með pemetrexedi og 4 meðferðarlotur af lyfleysu. Í heildina luku 169 (47,1%) sjúklingar ≥ 6 meðferðarlotum pemetrexed viðhaldsmeðferðar, sem samsvarar að minnsta kosti 10 meðferðarlotum af pemetrexedi samtals.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar náðist og sýndi tölfræðilega marktækt bætta lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk pemetrexed samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (N=472, hópur metinn af óháðum aðila; miðgildi 3,9 mánuðir fyrir pemetrexed hópinn og 2,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu) (áhættuhlutfall=0,64; 95% CI=0,51-0,81; p=0,0002). Skoðun óháðra aðila staðfesti mat rannsóknaraðila á lifun án versnunar sjúkdóms. Hjá slembiröðuðum sjúklingum, sem fylgst var með frá upphafi meðferðar með pemetrexedi auk cisplatins sem fyrsta meðferðarúrræði, var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila 6,9 mánuðir fyrir hópinn sem fékk pemetrexed og 5,6 mánuðir fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall=0,59; 95% CI=0,47-0,74).

Í kjölfar meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatini (4 meðferðarlotur), var pemetrexed meðferð tölfræðilega marktækt betri en lyfleysa fyrir heildarlifun (OS) (miðgildi 13,9 mánuðir borið saman við 11,0 mánuði, áhættuhlutfall=0,78, 95% CI=0,64-0,96, p=0,0195). Á þeim tíma þegar endanlegt mat á lifun var gert voru 28,7% sjúklinga á lífi eða ekki hægt að fylgja þeim eftir í hópnum sem fékk pemetrexed borið saman við 21,7% úr hópnum sem fékk lyfleysu. Raunáhrif meðferðar með pemetrexedi voru sambærileg á milli undirhópa sem fengu meðferð (þar með talið stig sjúkdóms, svörun í upphafi meðferðar, ECOG PS, reykingar, kyn, vefjafræði og aldur) og svipaðar niðurstöður komu fram í greiningu án aðlögunar á OS og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) í hópnum. Lifunartíðni á 1. og 2. ári hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed var 58% fyrir OS og 32% fyrir PFS borið saman við 45% OS og 21% fyrir PFS hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Frá upphafi meðferðar með pemetrexedi ásamt cisplatini sem fyrsta meðferðarúrræði var miðgildi OS 16,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu pemetrexed og 14,0 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall=0,78; 95% CI=0,64-0,96). Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð eftir að rannsókn lauk

var 64,3% fyrir pemetrexed og 71,7% fyrir lyfleysu.

PARAMOUNT: Kaplan Meier línurit sem sýnir lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival, (PFS)) og heildarlifun (OS) með áframhaldandi viðhaldsmeðferð með pemetrexedi miðað við lyfleysu hjá sjúklingum með NSCLC önnur en þau sem eru með yfirgnæfandi flöguþekjukrabbameinsvefjagerð (hópur metinn frá slembiröðun)



Öryggissnið fyrir pemetrexed sem viðhaldsmeðferð var svipað í JMEN og PARAMOUNT rannsóknunum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pemetrexeds eftir eina gjöf hafa verið metin hjá 426 krabbameinssjúklingum með mismunandi föst æxli í skömmtnum frá 0,2 til 838 mg/m², gefið sem innrennsli á 10 mínútum. Pemetrexed hefur dreifingarrúmmál 9 l/m² við jafnvægi. *In vitro* rannsóknir benda til að pemetrexed sé um 81% próteinbundið í plasma. Mismikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki sýnileg áhrif á bindinguna. Umbrot pemetrexeds í lifur eru takmörkuð. Pemetrexed skilst aðallega út með þvagi, þar sem 70% til 90% af skammtinum er skilið óbreytt út með þvagi á 24 klukkustundum eftir gjöf. *In vitro* rannsóknir benda til þess að pemetrexed seytist með virkum hætti um anjónaferjuna OAT3 (organic anion transporter).

Heildarúthreinsun pemetrexeds er 91,8 ml/mín. og helmingunartími brotthvarfs úr plasma er 3,5 klukkustundir hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 90 ml/mín.). Mismunur milli sjúklinga í úthreinsun er miðlungi mikill eða 19,3%. Heildarútsetning (AUC) og hámarks blóðþéttni pemetrexeds hækka hlutfallslega með skammtastærð. Lyfjahvörf pemetrexeds eru óbreytt yfir margar meðferðarlostur.

Samhliða gjöf cisplatins hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds. Fólínsýra til inntöku og inndæling B₁₂-vítamíns í vöðva hefur ekki áhrif á lyfjahvörf pemetrexeds.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf pemetrexeds hjá þunguðum músum olli fækkun á lifandi fóstrum, minni fósturþyngd, ófullkominni beinmyndun sums staðar í beinagrind og klofnum gömi.

Hjá karlkyns músum olli pemetrexed eiturvirkni í æxlunarfærum, sem lýsti sér með minnkaðri frjósemi og rýrnun á eistum. Í rannsókn framkvæmdri á beagle hundum með bólus inndælingu í bláæð í 9 mánuði sáust breytingar á eistum (hrörnun/drep í sáðþekjuvef). Þetta bendir til þess að pemetrexed geti skaðað frjósemi karla. Frjósemi kvendýra var ekki rannsökuð.

Í *in vitro* litningafrávikaprófum olli pemetrexed hvorki stökkbreytingum í eggjastokkafrumum í

kínverskum hömstrum né í Ames prófinu. Í *in vivo* smákjarnaprófum á músnum hefur pemetrexed reynst vera litningabrenslandi (clastogenic).

Rannsóknir til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif pemetrexeds hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól

Saltsýra (til að stilla sýrustig (pH))

Natríum hýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH)) (E524)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem aðrar rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Blandaðar lausnir og innrennslislausnir

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðra pemetrexed lausna og innrennslislausna í 24 klst. við 2°C til 8°C (og 25°C). Frá sjónarhorni örverufræðinnar ætti að nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluaðstæður eftir blöndun og þynningu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pemetrexed Krka 100 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn

10 ml hettuglas (gegnsett gler af tegund I) með brómóbútýl gúmmítappa og álhettu með flipa úr pólýprópýleni sem rífa má af (merktur með „FLIP OFF“): inniheldur 100 mg af pemetrexedi.

Pakkning með 1 hettuglasi er fánleg í öskju.

Pemetrexed Krka 500 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn

50 ml hettuglas (gegnsett gler af tegund I) með brómóbútýl gúmmítappa og álhettu með flipa úr pólýprópýleni sem rífa má af (merktur með „FLIP OFF“): inniheldur 500 mg af pemetrexedi.

Pakkning með 1 hettuglasi er fánleg í öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Blöndun og frekari þynning pemetrexeds þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir innrennslis í bláæð.

2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed Krka hettuglása sem þarf. Hvert 100 mg hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.

3. Pemetrexed Krka 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Blandið 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn án rotvarnarefna sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Pemetrexed Krka 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Blandið 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn án rotvarnarefna sem gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Snúið hverju hettuglasi varlega í hringi þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Lausnin á að vera tær og er frá því að vera litlaus í gul eða græn-gul án þess að hafa áhrif á gæði lyfsins. pH fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. Frekari þynningar er þörf.

4. Viðeigandi magn af blandaðri pemetrexed lausn verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn án rotvarnarefna og gefa sem innrennsli í bláæð á 10 mínútum.

5. Pemetrexed stungulyf, lausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefinhúðað lyfjagjafasett og innrennslispoka.

6. Skoða þarf stungulyf, lausn með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.

7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf

Eins og við á um önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Ráðlagt er að nota hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemur í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni við pemetrexed leka úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist, sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað, eins og önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slóvenía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. maí 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á

vef Lyfjastofnunar, <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slóvenía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt. (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Krka 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).
Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannítól, saltsýra, natríum hýdroxíð (E524).
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1283/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Pemetrexed Krka 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
pemetrexed

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat).
Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 25 mg/ml af pemetrexedi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannítól, saltsýra, natríum hýdroxíð (E524).
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1283/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Krka 100 mg Þykknisstofn

pemetrexed

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNAD

KRKA

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Pemetrexed Krka 500 mg Þykknisstofn
pemetrexed

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÓF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg

6. ANNAD

KRKA

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pemetrexed Krka 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn **Pemetrexed Krka 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn** pemetrexed

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pemetrexed Krka og við hverju það er notað
2. Það sem þú þarft að vita áður en byrjað er að nota Pemetrexed Krka
3. Hvernig nota á Pemetrexed Krka
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pemetrexed Krka
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pemetrexed Krka og við hverju það er notað

Pemetrexed Krka er lyf notað til að meðhöndla krabbamein.

Pemetrexed Krka er gefið ásamt cisplatíni, sem er annað krabbameinslyf, sjúklingum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð og eru með illkynja miðþekjuæxli í brjósthimnu, sem er ákveðin tegund krabbameins í himnunni sem umlykur lungun.

Pemetrexed Krka er einnig gefið samhliða cisplatíni sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein.

Þú mátt fá Pemetrexed Krka ef þú er með langt gengið lungnakrabbamein ef sjúkdómurinn hefur svarað meðferð eða haldist óbreyttur eftir upphaflega krabbameinslyfjameðferð.

Pemetrexed Krka er einnig notað sem meðferð hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein þar sem sjúkdómur hefur versnað eftir að önnur upphafs krabbameinslyfjameðferð hefur brugðist.

2. Það sem þú þarft að vita áður en byrjað er að nota Pemetrexed Krka

Ekki má nota Pemetrexed Krka

- ef þú ert með ofnæmi fyrir pemetrexedi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Pemetrexed Krka stendur.
- ef þú hefur nýlega fengið eða ert um það bil að fá bólusetningu gegn gulusótt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækninn eða lyfjafræðing í sjúkrahúsapóteki áður en þér er gefið Pemetrexed Krka.

Ef þú ert með eða hefur haft nýrnasjúkdóm. Talaðu við lækninn eða sjúkrahúslyfjafræðing vegna þess að þú mátt hugsanlega ekki fá Pemetrexed Krka.

Fyrir hvert innrennsli verður tekið blóðsýni til að meta hvort þú hafir nægjanlega nýrna- og lifrarstarfsemi og til að athuga hvort þú hafir nógu margar blóðfrumur til að fá Pemetrexed Krka.

Læknirinn gæti ákveðið að breyta skammti eða fresta meðferð, eftir líkamsástandi og ef blóðfrumur eru of fáar. Ef þú færð líka cisplatin mun læknirinn sjá til þess að þú fái nægan vökva og viðeigandi meðferð fyrir og eftir gjöf cisplatin til að koma í veg fyrir uppköst. Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú hefur fengið eða ef þú átt von á að fá geislameðferð, þar sem það geta komið fram snemmbúin eða síðbúin alvarleg viðbrögð af völdum geislunar. Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu, þar sem það getur haft slæmar afleiðingar þegar Pemetrexed Krka er notað.

Vinsamlegast láttu lækninn vita ef þú ert með hjartasjúkdóm eða sögu um hjartasjúkdóm.

Ef þú ert með vökvasöfnun í brjóstholi gæti læknirinn ákveðið að fjarlægja vökvann áður en hann gefur þér Pemetrexed Krka.

Börn og unglingar

Ekki á að nota lyfið handa börnum eða unglungum, þar sem engin reynsla er af notkun þess hjá börnum eða unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Pemetrexed Krka

Láttu lækninn vita ef þú tekur einhver verkja- eða bólgulyf eins og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) þar með talin lyf fengin án lyfseðils (eins og ibuprofen). Til eru margar tegundir bólgueyðandi verkjalyfja með mismunandi verkunartíma. Byggt á fyrirhuguðum degi sem Pemetrexed Krka er gefið og/eða nýrnastarfsemi þinni þarf læknirinn þinn að ráðleggja þér hvaða lyf þú mátt taka og hvenær þú mátt taka þau. Ef þú ert ekki viss spurðu þá lækninn eða lyfjafræðinginn hvort einhver lyfjanna þinna séu bólgueyðandi verkjalyf. Látið lækninn eða sjúkrahúslyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, **segðu læknum frá því**. Fordast skal notkun Pemetrexed Krka meðan á meðgöngu stendur. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega hættu við notkun Pemetrexed Krka meðan á meðgöngu stendur. Konur verða að nota virka getnaðarvörn meðan á Pemetrexed Krka meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að þær fá síðasta skammtinn.

Brjóstagiöf

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Hætta verður brjóstagiöf á meðan á meðferð með Pemetrexed Krka stendur.

Frjósemi

Karlmönnum er ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá Pemetrexed Krka og í allt að 3 mánuði eftir meðferð og eiga því að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð með Pemetrexed Krka stendur og í allt að 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú óskar eftir að geta barn meðan á meðferð stendur eða í 3 mánuði eftir meðferð skalt þú leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi. Pemetrexed Krka getur haft áhrif á getu þína til að eignast börn. Ræddu við lækninn til að leita ráða varðandi sæðisgeymslu áður en þú hefur meðferð.

Akstur og notkun véla

Pemetrexed Krka getur valdið þreytu. Farið varlega þegar bíl er ekið eða tækjum stjórnað.

Pemetrexed Krka inniheldur natríum

Pemetrexed Krka 100 mg inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi, þ.e. er sem næst natríumlaust.

Pemetrexed Krka 500 mg inniheldur 54 mg af natríumi (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 2,7% af ráðlagðri daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Pemetrexed Krka

Pemetrexed Krka skammturinn er 500 milligrömm fyrir hvern fermetra af yfirborði líkama þíns. Hæð

Þín og þyngd eru mæld til að reikna út yfirborðsflatarmál líkama þíns. Læknirinn mun nota þetta yfirborðsflatarmál til að reikna út réttan skammt fyrir þig. Þessi skammtur getur verið aðlagður eða meðferð seinkað, háð blóðhag og almennu líkamsástandi. Sjúkrahúslyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða læknir blandar Pemetrexed Krka stofninn með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn fyrir gjöf.

Þú munt alltaf fá Pemetrexed Krka sem innrennsli í bláæð. Innrennslið varir í um 10 mínútur.

Þegar Pemetrexed Krka er notað ásamt cisplatíni:

Læknir eða lyfjafræðingur mun reikna út skammtinn sem þú þarft, byggt á hæð og þyngd þinni. Cisplatín er einnig gefið sem innrennsli í bláæð og er gefið um 30 mínútum eftir að innrennsli Pemetrexed Krka hefur klárast. Innrennsli cisplatíns varir í um 2 klukkustundir.

Venjulega færðu innrennsli einu sinni á þriggja vikna fresti.

Önnur lyf:

Barksterar: læknirinn þinn mun skrifa lyfseðil fyrir steratöflum (jafngildir 4 mg af dexametasóni tvisvar á dag) sem þú þarft að taka daginn fyrir, sama dag og daginn eftir Pemetrexed Krka meðferð. Þetta lyf er gefið til að minnka tíðni og alvarleika húðútbrotu sem þú getur fundið fyrir meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur.

Vítamín: læknirinn þinn mun skrifa lyfseðil fyrir fólínsýru til inntöku (vítamín) eða fjölvítamíni sem inniheldur fólínsýru (350–1.000 míkrogrömm), sem þú þarft að taka einu sinni á dag meðan þú notar Pemetrexed Krka. Þú verður að taka að minnsta kosti 5 skammta á síðustu 7 dögum fyrir fyrsta skammt af Pemetrexed Krka. Þú verður að halda áfram að taka fólínsýru í 21 dag eftir að þú færð síðasta skammt af Pemetrexed Krka. Þú munt einnig fá vítamín B₁₂ sprautu (1.000 míkrogrömm) í vikunni fyrir Pemetrexed Krka gjöf og síðan aftur á um það bil 9 vikna fresti (samsvarar 3 hringjum af Pemetrexed Krka meðferð). Vítamín B₁₂ og fólínsýra eru til þess að draga úr hugsanlegum eituráhrifum krabbameinsmeðferðarinnar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á enn frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú verður að hafa samband við lækninn þinn samstundis ef þú verður vör/var við eftirfarandi:

- Hita (algengt) eða sýkingu (mjög algengt): ef þú ert með 38°C hita eða hærri, svitnar eða önnur merki um sýkingu (því fjöldi hvítra blóðkorna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt). Sýking (blóðsýking) getur verið alvarleg og leitt til dauða.
- Ef þú ferð að finna fyrir brjóstverkjum (algengt) eða hefur hraðan hjartslátt (sjaldgæft).
- Ef þú hefur verki, ert með roða á húð, bólgur eða með sár í munni (mjög algengt).
- Ofnæmissvörun: ef þú færð útbrot (mjög algengt) / bruna eða kitlandi tilfinningu (algengt) eða hita (algengt). Húðviðbrögð geta verið alvarleg og leitt til dauða en það er mjög sjaldgæft. Hafðu samband við lækninn ef þú færð alvarleg útbrot, kláða eða blöðrumyndun (Stevens-Johnsons heilkenni eða eitrunardreplos húðþekju).
- Ef þú upplifir þreytu, færð yfirliðstilfinningu, verður auðveldlega andstutt(ur) eða ef þú verður fól(ur) (því hemóglóbín gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er mjög algengt).
- Ef fer að blæða úr gómum, nefi eða munni eða önnur blæðing sem stoppar ekki, rauðleitt eða bleiklitað þvag, óvænt mar (því fjöldi blóðflagna gæti verið undir viðmiðunarmörkum sem er algengt).
- Ef þú upplifir skyndilega andnaud, mikinn brjóstverk eða hósta með blóðugum uppgangi (sjaldgæft) (það getur gefið til kynna blóðsega í lungnaæðum).

Aukaverkanir Pemetrexed Krka gætu verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Sýking
Kokbólga (hálsbólga)
Lítill fjöldi daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)
Lítill fjöldi hvítra blóðfrumna
Lágt gildi blóðrauða (hemóglóbíns)
Sársauki, roði, bólga eða sár í munni
Lystarleysi
Uppköst
Niðurgangur
Ógleði
Útbrot
Húðflögnun
Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem sýna skerta nýrnastarfsemi
Þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Blóðsýking
Hiti með litlum fjölda daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna)
Lítill fjöldi blóðflagna
Ofnæmisviðbrögð
Vökvaskortur
Breytingar á bragðskyni
Skemmdir á hreyfitaugum sem geta valdið máttleysi og rýrnun í vöðvum, einkum í handleggjum og fótleggjum
Skemmdir á skyntaugum sem geta valdið skertri skynjun, sviða og óstöðugu göngulagi
Svimi
Bólga eða þroti í tárú (himnan sem klæðir augnlok og hylur augnhvítuna)
Augnþurrkur
Táraseyting (rök augu)
Þurrkur í tárú (himnan sem klæðir augnlok og hylur augnhvítuna) og hornhimnu (glæra lagið framan við lithimnu og ljósop augans)
Þroti í augnlokum
Augnkvilli með þurrki, sprungum, ertingu og/eða verk
Hjartabilun (kvilli sem hefur áhrif á getu hjartavöðvans til að dæla blóði)
Hraðari hjartsláttur
Meltingaróðægindi
Hægðatregða
Kviðverkur
Lifur: hækkuð blóðgildi efna sem myndast í lifrinni
Aukið litarefni í húð
Kláði í húð
Útbrot á húðinni sem líkjast skotskífum
Hárlos
Ofsakláði
Nýrnabilun
Skert nýrnastarfsemi
Hiti
Verkur
Umframvökvi í vefjum, sem veldur þrota
Brjóstverkur
Bólga og sáramyndun í slímhúð í meltingarvegi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðfrumna og blóðflagna
Slag
Heillaslag af völdum stíflu í slagæð

Blæðing innan höfuðkúpu
Hjartaöng (brjóstverkur vegna skerts blóðflæðis til hjartans)
Hjartaáfall
Þrenging eða stífla í kransæðum
Óeðlilegur hjartsláttur
Skert blóðflæði til útlima
Stífla í lungnaslagæð
Bólga og örvefsmyndun í lungnaþekju, með öndunarerfiðleikum
Ljósrauð blæðing frá endaparmi
Blæðing í meltingarvegi
Rof á þörmum
Bólga í slímhúð í vélinda
Bólga í slímhúð í ristli, einnig getur fylgt blæðing frá meltingarvegi eða endaparmi (hefur aðeins sést þegar lyfið er gefið ásamt cisplatíni)
Bólga, bjúgur, roðapöt og fleiðrun á slímhúð í vélinda vegna geislameðferðar
Bólga í lungum vegna geislameðferðar

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Eyðing rauðra blóðkorna
Bráðaofnæmislost (alvarleg ofnæmisviðbrögð)
Bólga í lifur
Roði í húð
Útbrot á húðsvæðum sem hafa verið geisluð

Koma örsjaldan fyrir (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

Sýkingar í húð og mjúkum vefjum
Stevens-Johnson heilkenni (alvarleg viðbrögð í húð og slímhúðum sem geta verið lífshættuleg)
Húðþekjudrepslos (alvarleg viðbrögð í húð sem geta verið lífshættuleg)
Sjálfsöfnæmiskvilli sem veldur útbrotum á húð og blöðrumyndun á handleggjum, fótleggjum og kvið
Bólga í húð sem einkennist af vökvaþylltum blöðrum
Sprungur, blöðrur, fleiðrun og örmyndun í húð
Roði, verkur og þroti, einkum á fótleggjum
Bólga í húð og fitulagi undir húð (sýndarhúðbeðsbólga)
Bólga í húð (húðbólga)
Tilhneiging til bólgu, kláða, roða, sprungumyndunar og herslismyndunar í húð
Flekkir með miklum kláða

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Tegund sykursýki sem stafar af sjúklegu ástandi í nýrum
Nýrnakvilli með drepi í þekjufrumum sem mynda nýrnapiplur

Þú gætir fengið eitthvert þessara einkenna og/eða ástand. Þú verður að segja læknum þínum frá eins fljótt og hægt er ef þú upplifir einhverja þessara aukaverkana.

Talaðu við lækinn þinn ef þú hefur áhyggjur vegna einhverra aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pemetrexed Krka

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sýnt var fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika pemetrexed blöndu og innrennslisstofns, lausnar í geymslu í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C (og 25°C). Frá sjónarhorni örverufræðinnar ætti að nota blönduna samstundis. Sé lyfið ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pemetrexed Krka inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pemetrexed.
Pemetrexed Krka 100 mg: Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat). Eftir blöndun inniheldur lausnin 25 mg/ml af pemetrexedi.
Pemetrexed Krka 500 mg: Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af pemetrexedi (sem pemetrexed dínatríum hemipentahýdrat). Eftir blöndun inniheldur lausnin 25 mg/ml af pemetrexedi.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, saltsýra (til að stilla sýrustig (pH)) og natríum hýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH)) (E524). Sjá kafla 2 „Pemetrexed Krka inniheldur natríum“.

Útlit Pemetrexed Krka og pakkningastærðir

Pemetrexed Krka er stofn fyrir innrennslisþykki, lausn (þykkisstofn). Það er hvít til annaðhvort ljósgul eða græn gul frostþurrkuð kaka eða duft.

Pemetrexed Krka er fánlegt í hettuglösum úr gegnsæu gleri, sem innihalda annaðhvort 100 mg eða 500 mg af pemetrexedi. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2169390966

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun.

1. Blöndun pemetrexeds og frekari þynning þarf að fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf innrennslisstofns.

2. Reiknið skammtinn og fjölda Pemetrexed hettuglasa sem þarf. Hvert 100 mg hettuglas inniheldur aukamagn af pemetrexedi til að auðvelda gjöf á réttu magni.
3. Pemetrexed Krka 100 mg:
Blandið hvert 100 mg hettuglas með 4,2 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna en þetta gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Pemetrexed Krka 500 mg:
Blandið hvert 500 mg hettuglas með 20 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án rotvarnarefna en þetta gefur lausn með 25 mg/ml af pemetrexedi.

Snúið hverju hettuglasi varlega í hringi þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Lausnin á að vera tær og er frá því að vera litlaus í gul eða græn-gul án þess að hafa áhrif á gæði lyfsins. pH fullbúinnar lausnar er milli 6,6 og 7,8. Frekari þynning er nauðsynleg fyrir gjöf.
4. Viðeigandi magn af blandaðri pemetrexed lausn eins og lýst er hér fyrir ofan verður að þynna frekar að 100 ml með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn án rotvarnarefna og gefið í innrennsli í bláæð á 10 mínútum.
5. Pemetrexed stungulyf, lausn sem er útbúin eins og lýst er hér að ofan má setja í pólývínýl klóríð og pólýolefin húðað gjafasett og innrennslispoka. Ekki má blanda pemetrexedi saman við þynningarlausnir sem innihalda kalsíum, þar með talið Ringer laktat og Ringer stungulyf.
6. Skoða þarf stungulyf, lausn með tilliti til agna og lits áður en lyfið er gefið. Ef agnir sjást skal ekki gefa lyfið.
7. Pemetrexed lausnir eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Varúðarráðstafanir við blöndun og gjöf:

Eins og með önnur hugsanlega eitruð krabbameinslyf skal sýna varúð við meðhöndlun og blöndun pemetrexed innrennslislyfs, lausnar. Ráðlagt er að nota hanska. Ef pemetrexed kemst í snertingu við húð skal skola húðina strax vandlega með vatni og sápu. Ef pemetrexed kemur í snertingu við slímhúð skal skola vel með vatni. Pemetrexed er ekki blöðrumyndandi. Ekki er til sérstakt mótefni ef pemetrexed lekur úr æð. Nokkrar tilkynningar um pemetrexed leka úr æð hafa borist, sem hafa ekki verið metnar alvarlegar af rannsakanda. Leka úr æð skal meðhöndla með venjubundnum aðferðum á hverjum stað, eins og önnur efni sem eru ekki blöðrumyndandi.