

**ANNES I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Pemetrexed Krka 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih 100 mg pemetrexed (bħala pemexetred disodium hemipentahydrate).  
Wara r-rikostituzzjoni (ara taqsima 6.6), kull kunjett ikun fih 25 mg/ml pemetrexed.

#### *Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull kunjett fih madwar 11 mg (0.48 mmol) ta' sodium.

### Pemetrexed Krka 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih 500 mg pemetrexed (bħala pemexetred disodium hemipentahydrate).  
Wara r-rikostituzzjoni (ara taqsima 6.6), kull kunjett ikun fih 25 mg/ml pemetrexed.

#### *Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull kunjett fih madwar 54 mg (2.35 mmol) ta' sodium.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Kejk jew trab lajofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar ħadrani.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Mesoteljoma plewrali malinna

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

#### Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

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

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

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

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

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

#### *Pemetrexed Krka flimkien ma' cisplatin*

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Krka hu ta' 500 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) mogħtija bhala 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/m<sup>2</sup> BSA infuża fuq perijodu ta' saġhtejn madwar 30 minuta wara li tkun saret l-infużjoni ta' pemetrexed fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Il-pazjenti għandhom jirċievu trattament anti-emetiku adegwata u idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jieħdu cisplatin (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi ta' cisplatin għal pariri speċifiċi dwar id-doża).

#### *Pemetrexed Krka mogħti waħdu*

F'pazjenti ttrattati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Krka hi ta' 500 mg/m<sup>2</sup> BSA mogħtija b'infużjoni minn ġol-vina fuq perijodu ta' 10 minuti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata.

#### *Proceduri ta' qabel il-medikazzjoni*

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

Biex tonqos it-tossiċità, il-pazjenti ttrattati b'pemetrexed għandu jingħatawllhom ukoll supplimenti ta' vitamini (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jieħdu b'mod orali folic acid jew xi prodott multivitaminiku li jkun fih folic acid (minn 350 sa 1,000 mikrogramma) kuljum. Għandhom jieħdu mill-inqas hames dozi ta' folic acid matul is-sebat ijiem qabel tingħatalhom l-ewwel doża ta' pemetrexed, u dan is-suppliment għandhom jibqgħu jieħdu matul il-kors kollu ta' terapija u għal 21 ġurnata wara li jieħdu l-aħħar doża ta' pemetrexed. Il-pazjenti għandhom jirċievu wkoll injezzjoni intramuskolari ta' vitamina B<sub>12</sub> (1,000 mikrogramma) matul il-ġimgħa ta' qabel ma jieħdu l-ewwel doża ta' pemetrexed u mbagħad darba kull tliet ċikli. L-injezzjonijiet sussegwenti ta' vitamina B<sub>12</sub> jistgħu jingħataw fl-istess ġurnata meta jingħata pemetrexed.

#### *Il-Monitoraġġ*

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz ta' l-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demem, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ghoti ta' kull kimoterapija għandhom jingabru t-testijiet kimiċi tad-demem biex tkun evalwata l-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied. Qabel ma jibda kull ċiklu ta' kimoterapija, il-pazjenti jeħtieġ ikollhom dan li ġej: l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) għandu jkun ta'  $\geq 1500$  cellula/mm<sup>3</sup> u l-plejtlits għandhom ikunu  $\geq 100,000$  cellula/mm<sup>3</sup>.

It-tneħħija tal-kreatinina għandha tkun ta'  $\geq 45$  ml/min.

It-total ta' bilirubina għandu jkun  $\leq 1.5$  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  $\leq 3$  darbiet il-limitu massimu tan-normal. Alkaline Phosphatase, AST u ALT  $\leq 5$  darbiet il-limitu massimu tan-normal hu aċċettabbli jekk il-fwied ikun sit ta' metastasi f'każ ta' tumor.

#### *Aġġustamenti tad-doża*

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

### **TABELLA 1 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Krka (bhala**

<b>sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin – Tossicitajiet ematologiċi</b>	
L-għadd l-iktar baxx ta' ANC < 500 /mm <sup>3</sup> u l-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits ≥ 50,000 /mm <sup>3</sup>	75 % tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Krka kif ukoll cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000 /mm <sup>3</sup> hu x'inhu l-għadd l-iktar baxx ta' ANC	75 % tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Krka kif ukoll cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50,000 /mm <sup>3</sup> bi fsada <sup>a</sup> , hu x'inhu l-għadd l-iktar baxx ta' ANC	50 % tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Krka kif ukoll cisplatin)
<sup>a</sup> Dawn il-kriterji jissodisfaw id-definizzjoni ta' ≥ CTC Grad 2 ta' fsada tal-Kriterji ta' Tossicità Komuni (CTC) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC v2.0; NCI 1998).	

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

<b>TABELLA 2 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Krka (bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin– Tossicitajiet li mhumiex ematologiċi<sup>a,b</sup></b>		
	<b>Doża ta' Pemetrexed Krka (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doża ta' cisplatin (mg/m<sup>2</sup>)</b>
Kull tossicità ta' Grad 3 jew 4 minbarra mukożite	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Kull dijarrea li tehtieg trattament fi sptar (irrispettivament mill-grad) jew dijarrea ta' Grad 3 jew 4	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Mukożite ta' Grad 3 jew 4	50 % tad-doża ta' qabel	100 % tad-doża ta' qabel
<sup>a</sup> Kriterji ta' Tossicità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)		
<sup>b</sup> Minbarra n-newrotossicità		

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

<b>TABELLA 3 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Krka (bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin - Newrotossicità</b>		
<b>Grad CTC<sup>a</sup></b>	<b>Doża ta' Pemetrexed Krka (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doża ta' cisplatin (mg/m<sup>2</sup>)</b>
0 – 1	100 % tad-doża ta' qabel	100 % tad-doża ta' qabel
2	100 % tad-doża ta' qabel	50 % tad-doża ta' qabel
<sup>a</sup> Kriterji ta' Tossicità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)		

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

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Anzjani*

Fi studji kliniċi, ma kienx hemm indikazzjoni li pazjenti ta' 65 sena jew aktar għandhom riskju akbar ta' reazzjoni avversa meta mqabbla ma' pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Mhux mehtieg li titnaqqas id-doża hlief f'dawk il-każijiet li huma rakkomandati għall-pazjenti kollha.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

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

### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Pemetrexed Krka hija għal użu għal ġol-vina. Pemetrexed Krka għandha tingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata bħala infużjoni minn ġol-vini li ddum 10 minuti.

Għal prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel ma tmiss jew tamministra Pemetrexed Krka, u għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwizzjoni ta' Pemetrexed Krka 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-treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).

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

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Pemetrexed jista' jissopprimi l-funzjoni tal-mudullun kif manifestat min-newtropsenja, mit-tromboċitopenja u mill-anemija (jew pancitopenja) (ara sezzjoni 4.8). Il-majelosoppressjoni normalment hija it-tossicità li tillimita d-doża. Waqt it-terapija, l-pazjenti għandhom ikunu monitorati għall-majelosoppressjoni u pemetrexed m'għandux jingħata lill-pazjenti qabel l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) ma jerga' jkun  $\geq 1500$  ċellula/mm<sup>3</sup> u l-għadd ta' plejtlits ma jerga' jkun  $\geq 100,000$  ċellula/mm<sup>3</sup>. It-tnaqqis tad-doża għaċ-ċikli sussegwenti huwa bbażat fuq l-għadd l-iktar baxx ta' ANC, fuq l-għadd tal-plejtlits u l-oġhla tossicità li mhijiex ematoloġika li tkun ġiet osservata fiċ-ċiklu ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

Ġie rrapportat li t-tossicità kienet inqas u kien hemm tnaqqis fit-tossicità jiet 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 B<sub>12</sub> qabel ma nbeda t-trattament. Għalhekk, il-pazjenti kollha ttrattati b' pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jieħdu folic acid u vitamina B<sub>12</sub> bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossicità relatata mat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

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

l-gravità ta' reazzjonijiet fil-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

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

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

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

Kienu rappurtati komplikazzjonijiet renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntuża flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra. Fejn seħhew dawn il-każijiet, hafna pazjenti kellhom fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' dawn il- komplikazzjonijiet, li kienu jinkludu d-diżidratazzjoni jew l-eżistenza minn qabel ta' pressjoni għolja jew tad-dijabete. Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew rapportati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kemoterapewtiċi oħrajn. Hafna minn dawn l-episodji għaddew hekk kif pemetrexid ġie rtirat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati regolarmet għal nekrozi tubulari akuta, funzjoni renali indebolita u sinjali u sintomi ta' insipidus tad-dijabete nefroġenika (eż. ipernatremja).

L-effett fuq pemetrexed tal-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju, bħall-effużjoni plewrali jew l-axxite, mhix definita sew. Studju tat-2 Fażi ta' pemetrexed f'31 pazjent b'tumur solidu b'fluwidu stabbli fit-tielet spazju ma wera ebda differenza fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma jew fit-tneħħija ta' pemetrexed b'doża nnormalizzata meta mqabbla ma' pazjenti li ma kellhomx akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju. Għalhekk, qabel it-trattament b'pemetrexed wieħed jista' jikkunsidra li jneħhi l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju iżda jista' ma jkunx neċessarju.

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

Każijiet kardjovaskulari serji, fosthom infart mijokardijaku u każijiet ċerebrovaskulari, ma kinux rappurtati ta' sikwit fi studji kliniċi b'pemetrexed, u dawn hafna drabi seħhew 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 nbeda it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

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

Ġew irrapportati każijiet fejn reġgħu deħru l-effetti tar-radżazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radżoterapija ġingħat jew snin qabel.

#### Eċċipjenti

*Pemetrexed Krka 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*

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

*Pemetrexed Krka 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*

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

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

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

L-għoti fl-istess żmien ta' sustanzi li wkoll ikollhom sekrezżjoni tubulari (eż., probenecid, penicillin) jista' jwassal għal dewmien fit-tneħħija ta' pemetrexed. L-attenzjoni hi meħtieġa meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' pemetrexed. Jekk ikunu neċċessarji, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

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

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

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

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

#### Interazzjonijiet komuni għaċ-ċitotossiċi kollha

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

#### Użu fl-istess zmien kontra-indikat

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

#### Użu fl-istess zmien mhux rakkomandat

Vaċċini ħajjin attenwati (ħlief għal dak tal-yellow fever, fejn l-użu fl-istess zmien huwa kontra-indikat): riskju ta' mard sistemiku, li jista' jwassal għall-mewt. Ir-riskju jikber f'persuni li jkunu diġà immunosoppressi minħabba 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-ttrattament b'pemetrexed, u għal 6 xhur wara li jkunu temmew it-ttrattament.

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

#### Tqala

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

#### Treddigh

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

#### Fertilità

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

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, kien irrappurtat li pemetrexed jista' jikkawża l-għeja. Għalhekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex fil-każ li jġigri dan, ma jsuqux jew iħaddmu magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar effetti mhux mixtieqa li ġew irrappurtati b'mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija u kemm jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropsinja, lewkopsinja, tromboċitopsinja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidher bħala anoressija, dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, faringite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossiċitajiet renali, żieda fit-aminotransferases, alopeċja, għeja, diżidratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li deheru b'mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Toxic epidermal necrolysis.

#### Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi



It-tabella 4 tniżżel l-avvenimenti avversi tal-mediċina irrispettivament mill-kawsalità assoċjata ma' pemetrexed użat jew bhala 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 mnizżla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. Bhala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntużat il-konvenzjoni li ġejja:

komuni hafna:  $\geq 1/10$ ; komuni:  $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ; mhux komuni:  $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ; rari:  $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ; rari hafna:  $< 1/10,000$  u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

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

Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni <sup>a</sup> Faringite	Sepsis <sup>b</sup>			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja Lewkopenija Tnaqqis fl-emoglobina	Newtropsenja 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-toġhma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Incident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoraġġija intrakranjali			
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti Żieda fit-tixrid tad-dmugh Keratokonguntivite sicca Edima fil-kappell tal-ghajn Mard fis-				

		superfiċje tal- għajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Arittmija	Anġina Infart mijokardijaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikulari			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali <sup>c</sup>			
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali			Embolizmu pulmonarju Pulmonite interstizjali <sup>bd</sup>			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoressija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Ugħigh addominali	Emoraġġija rettali Emoraġġija gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite <sup>e</sup>			
Disturbi fil- fwied u fil- marrara		Żieda fl-alanine aminotransfera se Żieda fl- aspartate aminotransfera se		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx Esofoljazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazz joni Ħakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens- Johnson <sup>b</sup> Nekroliżi epidermali tossika <sup>b</sup> Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolit e bulloża akkwiżita Edima eritematoża <sup>f</sup> Pseudocellu lite Dermatite Ekżema Prurigo	
Disturbi fil- kliewi u fis- sistema urinarja	Tnaqqis fit- tneħħija tal- kreatinina Żieda fil- kreatinina fid-demmm <sup>e</sup>	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika  Nekrozi tubular renali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ġheja	Deni Ugħiġ Edima Ugħiġ fis-sider Infjammazzjoni mukoż				
Investigazzjonijiet		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minħabba radjazzjoni Pulmonite minħabba radjazzjoni	Fenomeni fejn reġgħu deħru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

<sup>a</sup> bi jew mingħajr newtropsenja

<sup>b</sup> f'xi każijiet fatali

<sup>c</sup> xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremijiet

<sup>d</sup> b'insuffiċjenza respiratorja

<sup>e</sup> deher biss flimkien ma' cisplatin

<sup>f</sup> l-aktar tar-riglejn

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

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

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Pemetrexed Krka (pemetrexed) huwa sustanza antifolatika, antikanċerogenika u għandu iżjed minn obbjettiv wiehed. Jaħdem billi jfixxkel proċessi metaboliċi kruċjali li jiddipendu mill-folat u li huma essenzjali għar-replikazzjoni taċ-ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'izjed minn obbjettiv wiehed 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 ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-zewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jehel magħha l-folat. La darba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b' mod effiċjenti f' forom ta' poliglutamati permezz ta' l-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u fil-fatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-konċentrazzjoni u sseħħ f' ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f' tessuti normali. Ġewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom *half-life* itwal li jwassal biex l-azzjoni tal-medicina fiċ-ċelluli malinni ddum aktar.

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppresentati r-riżultati tal-istudji b' pemetrexed f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet li għalihom hija awtorizzata (ara sezzjoni 4.2)

### Effikaċja klinika

#### *Mesoteljoma*

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

Matul l-istudju, sabiex titnaqqas it-tossicità, ġew introdotti mat-terapija tal-pazjenti, folic acid f' doża baxxa u l-vitamina B<sub>12</sub> bħala supplimentazzjoni. L-analiżi primarja ta' dan l-istudju saret fuq il-popolazzjoni kollha ta' pazjenti li ntgħażlu bl-addoċċ għal fergħa ta' trattament fejn ingħatat il-medicina taht studju (mgħażula bl-addoċċ u ttrattati). Analizi ta' sottogrupp saret fuq pazjenti li rċevew folic acid u l-vitamina B<sub>12</sub> bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taht studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-riżultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taht:

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

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

Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza

<sup>a</sup> il-valur p jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ fergħat

<sup>b</sup> Fil-fergħa ta' pemetrexed/cisplatin, ntgħażlu bl-addoċċ u ttrattati (N=225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N=167)

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

L-informazzjoni hija limitata f'pazjenti b' mesoteljoma plewrali malinna ittrattati b' pemetrexed waħdu. Bħala medicina weħidha pemetrexed kienet studjata, f'64 pazjent b' mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu ħadu ebda kimoterapija oħra, f' doża ta' 500 mg/m<sup>2</sup>. Il-rata ta' respons globali kienet ta' 14.1%.

#### NSCLC, it-tieni linja ta' trattament

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

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

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

	<b>Pemetrexed</b> (N=283)	<b>Docetaxel</b> (N=288)
<b>Żmien ta' Sopravivenza (xhur)</b>		
▪ 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	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)</b>	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95% CI)	0.97 (0.82–1.16)	
<b>Żmien sal-falliment tat-trattament (TTTF – xhur)</b>	(N=283)	(N=288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (0.71-0.997)	
<b>Respons (n: eliġibbli għar-respons)</b>	(n = 264)	(n = 274)
▪ Persentaġġ ta' respons (%) (95 % CI)	9.1 (5.9 - 13.2)	8.8 (5.7 - 12.8)
▪ Marda stabbli(%)	45.8	46.4

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

*NSCLC, l-ewwel linja ta' trattament*

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

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

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

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

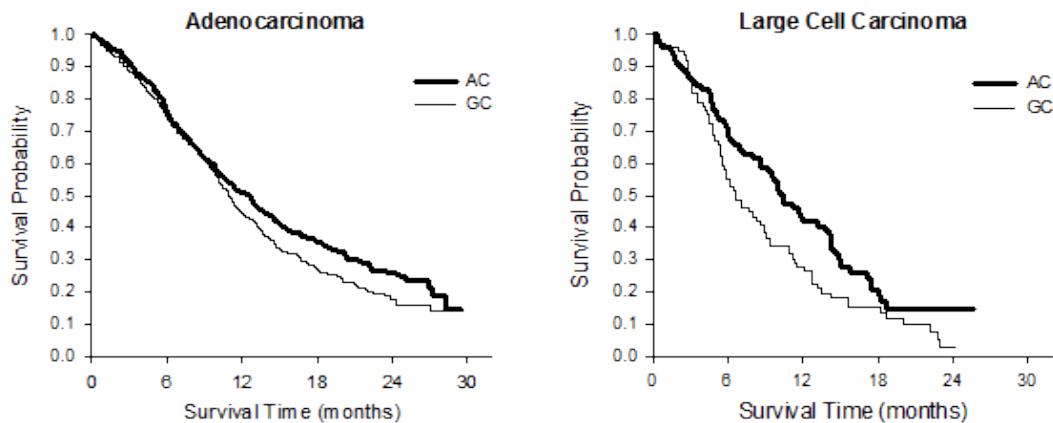
**Tabella 7 L-Effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-linja ta' trattament tal-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar– popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.**

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

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

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

**Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istoloġija**



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

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

#### *NSCLC, trattament ta' manteniment*

##### JMEN

Studju multiċentrali ta' Fażi 3 kkontrollat bil-plaċebo, open-label, u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' manteniment b' pemetrexed flimkien mal-aħjar trattament ta' sosteniment (AKS) (N=441) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' AKS (N=222) f'pazjenti b'Kancer tal-Pulmun Mhux b'Ċelluli Żgħar (NSCLC) lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV) u li magħmlux progress wara 4 ċikli ta' 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' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċewew trattament ta' manteniment sakemm ma kienx hemm progress fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà bdew jiġu kkalkulati minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li ntemmet l-ewwel linja (l-induzzjoni) ta' trattament. Il-pazjenti rċewew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed u 3.5 ċikli ta' plaċebo. Kien hemm total ta' 213-il pazjent (48.3%) li temmew  $\geq 6$  ċikli u total ta' 103 pazjenti (23.4%) li temmew  $\geq 10$  ċikli ta' trattament b'pemetrexed.

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

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

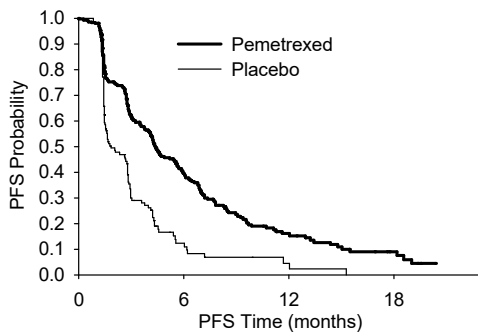
pemetrexed u ta' 13.6 xhur għall-fergħa tal-plaċebo (hazard ratio =0.71, 95% CI=0.56-0.88, p=0.002).

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

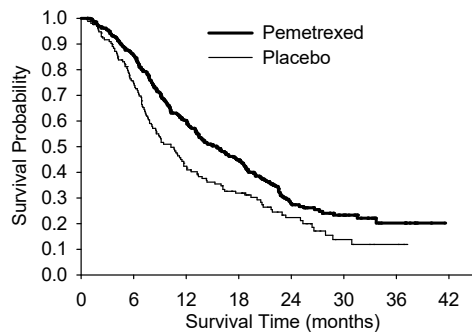
Bejn is-sottogruppi ta' istoloġija ma ġew osservati ebda differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' pemetrexed.

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

Sopravivenza Mingħajr Progressjoni



Sopravivenza Totali



**PARAMOUNT**

Studju multiċentrali ta' Fażi 3 kkontrollat bil-plaċebo, double-blind, u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkompliġja ta' manteniment b' pemetrexed flimkien ma' BSC (N=359) ma' dik ta' plaċebo flimkien ma' BSC (N=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), ħlief meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous u li ma jwrew ebda progress wara 4 ċikli ta' trattament primarju doppju ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew it-trattament b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jiehdu trattament ta' manteniment b'pemetrexed jew plaċebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għat-trattament inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula biex jirċievu t-trattament ta' manteniment irid ikollhom stat ta' ghemil ECOG ta' 0 jew 1. Iz-żmien medjan mill-bidu tat-trattament inizjali b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin sal-bidu tat-trattament ta' manteniment kien ta' 2.96 ta' xahar kemm fil-fergħa ta' pemetrexed u kemm fil-fergħa tal-plaċebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju rċewew it-trattament ta' manteniment sakemm kien hemm avanz fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li t-trattament primarja (inizjali) kien komplut. Pazjenti rċewew medjan ta' 4 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed u 4 ċikli ta' plaċebo. Total ta' 169 pazjent (47.1%) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed, li jirrapprezentaw għallinqas 10 ċikli shaħ ta' pemetrexed.

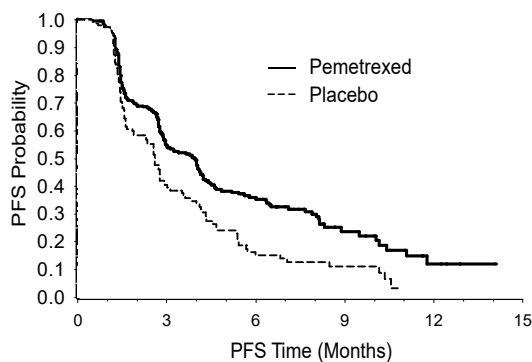
L-istudju lahaq il-punt primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed meta mqabbel mal-fergħa tal-plaċebo (N=472, popolazzjoni eżaminata b'mod indipendenti; medjan ta' 3.9 ta' xahar u 2.6 ta' xahar rispettivament) (hazard ratio = 0.64, 95% CI = 0.51-0.81,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



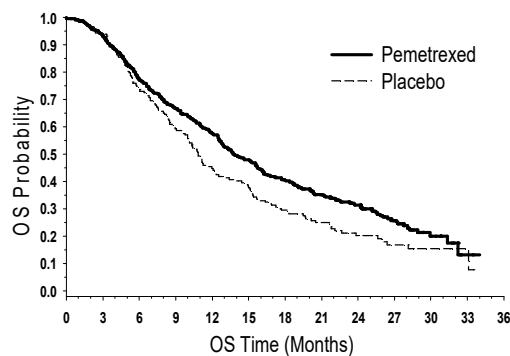
Wara li nbeda t-trattament b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 cikli), it-trattament b'pemetrexed kienet statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95% CI=0.64-0.96, p=0.0195). Fil-hin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti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

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

Sopravivenza Mingħajr Progressjoni



Sopravivenza Totali



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

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Wara l-għoti ta' pemetrexed bhala mediċina wehidha, il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed ġew evalwati f'dożi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. Studji *in vitro* jindikaw li madwar 81% ta' pemetrexed jintrabat mal-proteini tal-plażma. Ir-rabta ma kinitx influwenzata b'mod partikolari minn gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi. Pemetrexed jiġi metabolizzat b'mod limitat fil-fwied. Pemetrexed jiġi primarjament eliminat fl-awrina, b'70% sa 90% tad-doża mgħotija rkuprata mingħajr ebda modifikazzjoni fl-awrina fl-ewwel 24 siegħa minn meta tkun ngħatat id-doża. Studji *in vitro* juru li b'mod attiv OAT3 (organic anion transporter) inixxi lil pemetrexed. It-tneħħija sistemika totali ta' Pemetrexed hija ta' 91.8 ml/min u l-half-life ta' l-eliminazzjoni mill-plażma hija ta' 3.5 sigħat f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-kreatinina ta' 90 ml/min). Il-varjabilità fit-tneħħija bejn il-pazjenti hija moderata f'percentwali ta' 19.3%. L-espozizzjoni sistemika totali (AUC) u l-oġhla konċentrazzjoni fil-plażma ta' pemetrexed jiżjeddu proporzjonament mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi cikli ta' trattament.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed mhumiex influwenzati bl-għoti fl-istess hin ta' cisplatin.

Is-supplimentazzjoni ta' folic acid b' mod orali u tal-vitamina B<sub>12</sub> minn ġol-muskoli ma jinfluwenzawx il-farmakokinetika ta' pemetrexed.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

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

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

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

## 6. TAGHRIF FARMAĈEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol

Hydrochloric acid (għall-aġġustament ta' pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament ta' pH) (E524)

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

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

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Kunnett mhux miftuħ

3 snin

#### Soluzzjoni rikostitwita u dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed ġiet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C (u 25°C). Minħabba l-fatt mikrobijoliġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-risponsabbiltà ta' min qed juża l-prodott u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperaturi ta' bejn 2°C u 8°C.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali

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

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

Pemetrexed Krka 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta' 10 ml (trasparenti tal-ħgieg ta' Tip I) b'tapp tal-lasktu bromobutyl u għatu tal-aluminju b'parti li tiċċarrat magħmula minn polypropylene (b'sinjal imqabbeż ta' "FLIP OFF") li fih 100 mg. Pakkett b'kunjett wiehed huwa disponibbli fil-kaxxa.

#### Pemetrexed Krka 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta' 50 ml (trasparenti tal-ħgieg ta' Tip I) b'tapp tal-lasktu bromobutyl u għatu tal-aluminju b'parti li tiċċarrat magħmula minn polypropylene (b'sinjal imqabbeż ta' "FLIP OFF") li fih 500 mg. Pakkett b'kunjett wiehed huwa disponibbli fil-kaxxa.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

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

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

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

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

#### Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

EU/1/18/1283/001

EU/1/18/1283/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Mejju 2018

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

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

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Is-Slovenja

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

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

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kull kunjett fih 100 mg pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate).  
Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett fih 25 mg/ml pemetrexed.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide (E524).  
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

EU/1/18/1283/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide (E524).  
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

EU/1/18/1283/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Pemetrexed Krka 100 mg trab għal konċentrat  
pemetrexed

IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

100 mg

**6. OHRAJN**

KRKA

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Pemetrexed Krka 500 mg trab għal konċentrat  
pemetrexed

IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

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

**3. DATA TA'SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

500 mg

**6. OHRAJN**

KRKA

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### **Pemetrexed Krka 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Pemetrexed Krka 500 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 m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

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

#### **1. X'inhu Pemetrexed Krka u għalxiex jintuża**

Pemetrexed Krka huwa mediċina li jintuża fit-ttrattament tal-kanċer.

Pemetrexed Krka jingħata flimkien ma' cisplatin, mediċina ohra kontra l-kanċer, bħala trattament għal mesoteljoma plewrali malinna, tip ta' kanċer li jaffettwa r-rita tal-pulmun, lil pazjenti li jkun għadhom ma ngħatawx kimoterapija.

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

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

Pemetrexed Krka jintuża wkoll fit-ttrattament ta' pazjenti bi stadju avanzat tal-kanċer tal-pulmun fejn il-marda nfixet iżjed wara li tkun intużat kimoterapija inizjali ohra.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Pemetrexed Krka**

##### **Tużax Pemetrexed Krka**

- jekk inti allergiku/a għal pemetrexed jew għal xi sustanza ohra ta' din il-mediċina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk qiegħda tredda', trid twaqqaf it-treddiġh waqt it-ttrattament b'Pemetrexed Krka.
- jekk ħadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tieħu tilqima kontra l-yellow fever.

##### **Twissijiet u prekawżjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tal-isptar qabel tuża Pemetrexed Krka.

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



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 Krka. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża jew jistenna ftit ieħor biex jagħtik it-ttrattament 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 ser jara li tkun idratat sew u li tingħata ttrattament xieraq kontra r-rimettar qabel u wara li tingħata cisplatin.

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

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

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

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

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Mediċini ohra u Pemetrexed Krka**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu xi mediċini għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal mediċini msejġha "mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi" (NSAIDs), fosthom mediċini li jinxtrow mingħajr riċetta tat-tabib (bħal ibuprofen). Hemm hafna tipi ta' NSAIDs b'tul ta' żmien ta' attività differenti. It-tabib tiegħek jgħidlek liema mediċini tista' tiegħu u meta tista' tehodhom skont id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' Pemetrexed Krka 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 għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

### **Tqala**

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

### **Treddigh**

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-ttrattament b'Pemetrexed Krka.

### **Fertilità**

L-irġiel għandhom jingħatawar parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 3 xhur wara t-ttrattament b'Pemetrexed Krka u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-ttrattament b'Pemetrexed Krka u sa 6 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt it-ttrattament jew fit-3 xhur ta' wara li tkun hadt it-ttrattament, hu parir mingħand it-tabib tiegħek jew l-ispizjar tiegħek. Pemetrexed Krka jista' jaffettwa l-kapaċità tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek biex tiegħu parir dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda t-terapija tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

### **Pemetrexed Krka fih sodium**

Pemetrexed Krka 100 mg fih inqas minn 1 mmol (23 mg) ta' sodium f'kull kunjett, jiġifieri tista' tghid li huwa 'nieqes mis-sodium'.

Pemetrexed Krka 500 mg fih madwar 54 mg ta' sodium (komponent ewlieni ta' melh għat-tisjir/tal-mejda) f'kull kunjett. Dan hu ekwivalenti għal 2.7% tat-tehid djetetiku ta' kuljum ta' sodju għal adult.

### 3. Kif għandek tuża Pemetrexed Krka

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

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

Meta tuża Pemetrexed Krka flimkien ma' cisplatin:

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

Ġeneralment l-infużjoni tingħatalek darba kull 3 ġimgħat.

Mediċini oħra:

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

Supplimentazzjoni b'vitamini: it-tabib tiegħek jordnalek folic acid (vitamina) orali jew xi prodott multivitaminiku li fih folic acid (350 sa 1000 microgramma) li trid tieħu darba kuljum waqt it-trattament b'Pemetrexed Krka. Trid tieħu mill-inqas 5 doži matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' Pemetrexed Krka. Trid tkompli tieħu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Pemetrexed Krka. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B<sub>12</sub> (1000 microgramma) fil-ġimgħa ta' qabel li tingħata Pemetrexed Krka u mbagħad madwar kull 9 ġimgħat (li jikkorrispondu għal 3 korsijiet ta' trattament b'Pemetrexed Krka). Il-vitamina B<sub>12</sub> u folic acid jingħatawlek sabiex jitnaqqsu l-effetti tossiċi possibbli tat-trattament kontra l-kanċer.

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- Deni jew infezzjoni (rispettivament, komuni jew komuni ħafna): jekk għandek temperatura ta' 38°C jew aktar, għarqan jew għandek sinjali oħra ta' infezzjoni (peress li jista' jkollok ċelluli bojod tad-demem inqas min-normal, li huwa komuni ħafna). L-infezzjoni (sepsis) tista' tkun serja u tista' twassal għall-mewt.
- Jekk tibda thoss uġiġh f'sidrek (komuni) jew ikollok il-qalb tħabbat b'rata mgħaġġla (mhux komuni).
- Jekk thoss uġiġh, ħmura, nefha jew ġrieħi f'halqek (komuni ħafna).

- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni hafna) / sensazzjoni ta' hruq jew tingiż (komuni), jew deni (komuni). B'mod rari, ir-reazzjonijiet tal-ġilda jistgħu jkunu serji u jwasslu għall-mewt. Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek jekk ikollok raxx sever jew ħakk jew jkollok hafna nfafet (Is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew Toxic epidermal necrolysis).
- Jekk thossok għajjen, thossok li ġej xi hass ħażin, tispicča bla nifs faċilment, jew jekk tidher pallidu (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni hafna).
- Jekk ikollok telf ta' demm mill-hanek, mill-immieher jew mill-halq 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-demm 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-demm (mhux komuni) (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun).

Effetti sekondarji ta' Pemetrexed Krka jistgħu jinkludu:

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

- Infezzjoni
- Faringite (griżmejn juġġhu)
- Ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demm)
- Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm
- Livell baxx ta' emoglobina
- Uġiġh, ħmura, nefha u griċhi f'halqek
- Nuqqas ta' aptit
- Rimettar
- Dijarea
- Dardir
- Raxx fil-ġilda
- Ġilda li twaqqa' l-qxur
- Testijiet tad-demm anormali li juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi
- Telqa (Għeja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Infezzjoni fid-demm
- Deni b'ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demm)
- Għadd baxx ta' plejtlits
- Reazzjoni allergika
- Telf ta' fluwidi mill-ġisem
- Tibdil fit-togħma
- Ħsara fin-nervituri motorji li tista' tikkawża dghjufija tal-muskoli u atrofiya (thassir) l-aktar fid-dirgħajn u fir-riglejn
- Ħsara fin-nervituri sensorji li tista' tikkawża telf ta' sensazzjoni, uġiġh ta' hruq u mixja mxengla
- Sturdament
- Infjammazzjoni jew nefha tal-konguntive (il-membrana li tiksi l-kpiepel tal-għajnejn u tgħatti l-abjad tal-għajn)
- Għajn xotta
- Għajnejn idemmġhu
- Xuttaġni tal-konguntive (il-membrana li tiksi il-kpiepel tal-għajnejn u tgħatti l-abjad tal-għajn) u tal-kornea (il-parti ċara ta' quddiem l-iris u l-ħabba tal-għajn).
- Nefha tal-kpiepel tal-għajnejn
- Disturbi fl-għajn b'xuttaġni, dmugħ, irritazzjoni u/jew uġiġh
- Insuffiċjenza kardijaka (Kondizzjoni li taffettwa kemm jifilhu jippompjaw il-muskoli tal-qalb)
- Ritmu mhux regolari tal-qalb
- Indigestjoni
- Stitikezza
- Uġiġh addominali
- Fwied: žieda fil-kimiċi fid-demm magħmula mill-fwied
- Žieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda

- Ħakk fil-ġilda
- Raxx mal-ġisem fejn kull marka tidher bħal ċirku aħmar
- Twaqqiġh ta' xagħar
- Urtikarja
- Kliewi jieqfu jaħdmu
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- Deni
- Uġiġh
- Fluwidu żejjed fit-tessuti tal-ġisem li jikkawża nefħa
- 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
- Żieda fir-ritmu tal-qalb
- Tnaqqis fid-distribuzzjoni tad-demmm fid-dirgħajn u fir-riglejn
- Sadd ta' waħda mill-arterji pulmonarji fil-pulmuni tiegħek
- Infjammazzjoni u formazzjoni ta' qoxra fil-membrana li tiksi l-pulmuni bi problemi biex tiehu n-nifs
- Ħruġ ta' demm aħmar jgħajjat mill-anu
- Fsada fil-passaġġ gastrointestinali
- Fqigħ tal-musrana
- Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-esofagu
- Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-musrana l-kbira, fejn jista' jkun hemm ukoll fsada intestinali jew rettali (dehret biss flimkien ma' cisplatin)
- Infjammazzjoni,edima,eritema u ulċerazzjoni tas-superfiċje mukożali tal-esofagu kkawżat minn terapija ta' radjazzjoni
- Infjammazzjoni tal-pulmun ikkawżat minn terapija ta' radjazzjoni

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

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

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

- Infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti r-rotob
- Sindromu ta' Stevens-Johnson (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda u fil-membrani mukożi li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)
- Nekroliżi epidermali tossika (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja)
- Disturb awtoimmuni li jirriżulta f' raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riglejn, id-dirgħajn u l-addome
- Infjammazzjoni tal-ġilda kkaratterizzata mill-presenza ta' bullae mimlijin b'fluwidu
- Fragilità tal-ġilda, nfafet u ulċerazzjonijiet u l-ġilda trabbi qoxra
- Ħmura, uġiġh u nefħa l-aktar tar-riglejn
- Infjammazzjoni tal-ġilda u tax-xaħam ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)
- Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)
- Il-ġilda tinfjamma, ikun hemm il-ħakk, tiħmar, tinqasam u tiħrax
- Ponot li jhokku b' mod intensiv

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

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

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

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali 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 Krka**

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

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemetrexed, giet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C (u 25°C). Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jiġi użat minnufih. Jekk ma jiġix użat minnufih, iż-żminijiet ta' żamma waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent u m'għandhomx ikunu aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Pemetrexed Krka**

- Is-sustanza attiva hi pemetrexed.  
Pemetrexed Krka 100 mg: Kull kunjett fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate) Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 25 mg/ml pemetrexed.  
Pemetrexed Krka 500 mg: Kull kunjett fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemetrexed disodium hemipentahydrate). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 25 mg/ml pemetrexed.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH) (E524). Ara taqsima 2 "Pemetrexed Krka fih sodium".

### **Kif jidher Pemetrexed Krka u l-kontenut tal-pakkett:**

Pemetrexed Krka huwa trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab jew koncentrat). Huwa kejk jew trab lijoofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar ħadrani.

Pemetrexed Krka huwa disponibbli f'kunjetti tal-ħġieġ trasparenti li fihom 100 mg jew 500 mg pemetrexed. Kull kaxxa fiha kunjett wiehed.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

**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. Busuttil 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

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam tas-saħħa:

**Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi**

1. Uża teknika asettika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ghoti ta' l-infuzjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Krka li hemm bżonn. Kull kunjett ta' 100 mg fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffacilita l-ghoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Pemetrexed Krka 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 Krka 500 mg  
Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 500 mg b'20 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/ml pemetrexed.  
  
Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab ikun inhall kompletament. Is-soluzzjoni li tirriżulta hija ċara u tvarja minn bla kulur sa kulur safrani jew safrani fl-aħdar mingħajr ma tiġi affettwata b'mod negattiv il-kwalità tal-prodott. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi bejn 6.6 u 7.8. Ikun meħtieġ iżjed dilwizzjoni.
4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100 ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml(0.9%)sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jinghata bħala infuzjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infuzjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ghoti u boroż tal-infuzjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalcju, inklużi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
6. Qabel ma jinghataw, prodotti mediċinali mgħotija permezz ta' injezzjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi

frak.

7. Soluzzjonijiet ta' pemetrexed għandhom jintużaw darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

#### Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

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