

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

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull kunjett fiha madwar 11 mg (0.48 mmol) ta' sodium.

Pemetrexed Krka 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett fiha 500 mg pemetrexed (bħala pemexetred disodium hemipentahydrate).
Wara r-rikostituzzjoni (ara taqsima 6.6), kull kunjett ikun fiha 25 mg/ml pemetrexed.

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull kunjett fiha 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 hliet meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

Hliet meta l-istologija turi li ċ-ċelluli jkunu l-iżjed 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-kimoterapija 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 hliet meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Požoloġija

Pemetrexed flimkien ma' cisplatin

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Krka hu ta' 500 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) mogħtija bħala infużjoni minn ġol-vina fuq perijodu ta' 10 minuti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Id-doża rakkomandata ta' cisplatin hi ta' 75 mg/m² BSA infuża fuq perijodu ta' sagħtejn madwar 30 minuta wara li tkun saret l-infużjoni ta' pemetrexed fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Il-pazjenti għandhom jirċievu trattament anti-emetiku 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 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/m² BSA mogħtija b'infużjoni minn ġol-vina fuq perijodu ta' 10 minuti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata.

Proceduri ta' qabel il-medikazzjoni

Biex tonqos l-inċidenza u l-gravità ta' reazzjonijiet fil-ġilda, għandu jinghata 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 jinghatawllhom 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 tinghatalhom l-ewwel doża ta' pemetrexed, u dan is-suppliment għandhom jibqgħu jieħdu matul il-kors kollu ta' terapija u għal 21 ġurnata wara li jieħdu l-aħħar doża ta' pemetrexed. Il-pazjenti għandhom jirċievu wkoll injezzjoni intramuskolari ta' vitamina B₁₂ (1 000 mikrogramma) matul il-ġimgħa ta' qabel ma jieħdu l-ewwel doża ta' pemetrexed u mbagħad darba kull tliet ċikli. L-injezzjonijiet sussegwenti ta' vitamina B₁₂ jistgħu jinghataw fl-istess ġurnata meta jinghata pemetrexed.

Il-Monitoraġġ

Il-pazjenti li jirċievu pemetrexed għandhom ikunu monitorjati qabel kull doża permezz ta' l-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm, 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-demm biex tkun evalwata l-funzjoni tal-kliwi 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' $\geq 1\,500$ cellula/mm³ u l-plejtlits għandhom ikunu $\geq 100\,000$ cellula/mm³.

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

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

Aġġustamenti tad-doża

L-aġġustament tad-doża fil-bidu ta' kull ċiklu sussegwenti għandu jkun ibbażat fuq l-għadd ematoloġiku l-iktar baxx jew fuq l-oġġla tossiċità 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' jinghatalu t-trattament skont il-linji gwida fit-Tabelli 1, 2 u 3, li japplikaw

kemm meta Pemetrexed Krka jintuża bħala sustanza wahdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

TABELLA 1 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Krka (bħala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin – Tossiċitajiet ematoloġiċi	
L-għadd l-iktar baxx ta' ANC < 500 /mm ³ u l-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits ≥ 50 000 /mm ³	75 % tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Krka kif ukoll cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50 000 /mm ³ hu x'inhu l-għadd l-iktar baxx ta' ANC	75 % tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Krka kif ukoll cisplatin)
L-għadd l-iktar baxx ta' plejtlits < 50 000 /mm ³ bi fsada ^a , hu x'inhu l-għadd l-iktar baxx ta' ANC	50 % tad-doża ta' qabel (kemm Pemetrexed Krka kif ukoll cisplatin)
^a Dawn il-kriterji jissodisfaw id-definizzjoni ta' ≥ CTC Grad 2 ta' fsada tal-Kriterji ta' Tossiċità Komuni (CTC) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC v2.0; NCI 1998).	

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossiċità), 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.

TABELLA 2 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Krka (bħala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin – Tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi^{a,b}		
	Doża ta' Pemetrexed Krka (mg/m²)	Doża ta' cisplatin (mg/m²)
Kull tossiċità ta' Grad 3 jew 4 minbarra mukożite	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Kull dijarrea li tehtieg trattament fi sptar (irrispettivament mill-grad) jew dijarrea ta' Grad 3 jew 4	75 % tad-doża ta' qabel	75 % tad-doża ta' qabel
Mukożite ta' Grad 3 jew 4	50 % tad-doża ta' qabel	100 % tad-doża ta' qabel
^a Kriterji ta' Tossiċità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)		
^b Minbarra n-newrotossiċità		

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

TABELLA 3 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Krka (bħala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin - Newrotossiċità		
Grad CTC^a	Doża ta' Pemetrexed Krka (mg/m²)	Doża ta' cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100 % tad-doża ta' qabel	100 % tad-doża ta' qabel
2	100 % tad-doża ta' qabel	50 % tad-doża ta' qabel
^a Kriterji ta' Tossiċità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)		

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Ma kienet identifikata l-ebda relazzjoni bejn l-AST (SGOT), l-ALT (SGPT), jew it-total ta' bilirubina u l-farmakokinetika ta' pemetrexed. Madankollu, ma ġewx studji 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 jittiehdu 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-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pemetrexed jista' jissopprimi l-funzjoni tal-mudullun kif manifestat min-newtropsenja, mit-trombocitopenja 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 $\geq 1\,500$ ċellula/mm³ u l-għadd ta' plejtlits ma jerga' jkun $\geq 100\,000$ ċellula/mm³. It-tnaqqis tad-doża għaċ-ċikli sussegwenti huwa bbażat fuq l-għadd l-iktar baxx ta' ANC, fuq l-għadd tal-plejtlits u l-oġġla tossicità li mhijiex ematoloġika li tkun ġiet osservata fiċ-ċiklu ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

Ġie rappurtat li t-tossicità kienet inqas u kien hemm tnaqqis fit-tossicitàjiet kemm ematoloġiċi ta' grad 3/4 kif ukoll f'dawk mhux ematoloġiċi bħan-newtropsenja, newtropsenja bid-deni, u infezzjoni

b'newtropenja ta' Grad 3/4, f'pazjenti li ngħataw folic acid u vitamina B₁₂ qabel ma nbeda t-trattament. Għalhekk, il-pazjenti kollha ttrattati b'pemetrexed għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jiehdu folic acid u vitamina B₁₂ b'hal miżura profilattika biex tonqos it-tossiċità relatata mat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma kinux 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 jiehdu mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs), bħal ibuprofen, u acetylsalicylic acid (> 1.3 g kuljum) minn jumejn qabel, dakinhar, u sa jumejn wara l-ghoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.5).

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

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 sehhew dawn il-każijiet, hafna pazjenti kellhom fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' dawn il-komplikazzjonijiet, li kienu jinkludu d-diżidratazzjoni jew l-eżistenza minn qabel ta' pressjoni għolja jew tad-dijabete. Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew rapportati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kimoterapewtiċi 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-koncentrazzjonijiet fil-plażma jew fit-tneħħija ta' pemetrexed b'doża nnormalizzata meta mqabbla ma' pazjenti li ma kellhomx akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju. Għalhekk, qabel it-trattament b'pemetrexed wiehed jista' jikkunsidra li jneħħi l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju iżda jista' ma jkunx neċessarju.

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

Każijiet kardjovaskulari serji, fosthom infart mijokardjaku u każijiet ċerebrovaskulari, ma kinux rappurtati ta' sikwit fi studji kliniċi b'pemetrexed, u dawn hafna drabi sehhew meta pemetrexed ingħata flimkien ma' sustanza ċitotossika oħra. Il-parti l-kbira tal-pazjenti b'dawn il-każijiet kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari li kienu jeżistu qabel ma 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 jiehdu parir jekk għandhom jaħżnu l-isperma qabel jiehdu t-trattament.

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

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

Ġew irrapportati każijiet fejn reġġu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija ġimghat 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' tghid 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-tehid massimu ta' kuljum mis-2 g ta' sodium rakkomandat mill-WHO għal adult.

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

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

L-ġhoti fl-istess żmien ta' sustanzi li wkoll ikollhom sekrezzjoni 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 neċessarji, it-tneħħija tal-kreatinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

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

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

Fin-nuqqas ta' tagħrif dwar l-interazzjoni potenzjali ma' NSAIDs li jkollhom half-life itwal bħal piroxicam jew rofecoxib, l-ġhoti ta' pemetrexed fl-istess żmien f'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn ħafifa għal moderata għandu jitwaqqaf mill-anqas minn 5 ijiem qabel, dakinhar u sa mill-inqas jumejn wara l-ġhoti ta' pemetrexed (ara sezzjoni 4.4). Jekk ikun hemm il-bżonn tal-ġhoti fl-istess ħin ta' NSAIDs, il-pazjenti għandhom jiġu mharsa mill-viċin għal xi sinjali ta' 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 jittiehdu b'mod orali u l-kimoterapija kontra l-kanċer ikun hemm b'żonn 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 minhabba l-marda li jkollhom. Uża vaċċin inattiv jekk ikun jeżisti (poljomajelite) (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar effetti mhux mixtieqa li ġew irrappurtati b'mod komuni u li għandhom x'jaqsmu ma' pemetrexed kemm jekk jintuża bħala monoterapija u kemm jekk jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huma t-tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun li jidher bħala anemija, newtropinja, lewkopinja, tromboċitopinja; u tossiċitajiet gastrointestinali li jidheru bħala anoressija,

dardir, rimettar dijarrea, stitikezza, faringite, mukosite u stomatite. Effetti mhux mixtieqa oħra jinkludu tossicitajiet renali, żieda fit-aminotransferases, alopeċja, għeja, diždratazzjoni, raxx, infezzjoni/sepsis u newropatija. Avvenimenti li dehru b' mod rari jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson u Toxic epidermal necrolysis.

Lista f' forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

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

L-ADRs huma mnizzla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. F' kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tniżżlu skond is-serjeta' tagħhom. Bħala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja:

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

Tabella 4. Il-frekwenzi tal-grad i kollha tal-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawsalita' mill-istudji prinċipali ta' registrazzjoni: 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 ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni ^a Faringite	Sepsis ^b			Dermo- ipodermite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija Lewkopenija Tnaqqis fl-emoglobina	Newtropenija bid-deni Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits	Panċitopenija	Anemija emolitika awtoimmuni		
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva		Xokk anafilattiku		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Deidratazzjoni				
Disturbi fis-sistema nervuża		Tibdil fit-toġhma Newropatija motorja periferali Newropatija sensorja periferali Sturdament	Incident ċerebrovaskulari Attakk iskemiku Emoragġija intrakranjali			
Disturbi fl-għajnejn		Konguntivite Għajnejn xotti				

		Żieda fit-tixrid tad-dmugh Keratokongunti vite sicca Edima fil-kappell tal-ghajn Mard fis-superfiċje tal-ghajn				
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka Arittmija	Angina Infart mijokardijaku Mard tal-arterji koronarji Arritmja supraventrikulari			
Disturbi vaskulari			Iskemija periferali ^c			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Emboliżmu pulmonarju Pulmonite interstizjali ^{bd}			
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Anoressija Rimettar Dijarea Dardir	Dispepsja Stitikezza Uġigh addominali	Emoragġja rettali Emoragġja gastrointestinali Perforazzjoni intestinali Esofaġite Kolite ^e			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase		Epatite		
Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx Esfoljazzjoni tal-ġilda	Iperpigmentazzjoni Hakk Eritema multiforme Alopeċja Urtikarja		Eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b Nekroliżi epidermali tossika ^b Pemfigojd Dermatite bulloża Epidermolit e bulloża akkwiziżta Edima eritematoża ^f Pseudocellulite Dermatite Ekżema	

					Prurigo	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina Żieda fil-kreatinina fid-demmm ^e	Insuffiċjenza renali Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari				Dijabete insipidus nefroġenika Nekrozi tubular renali
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ġheja	Deni Ugħigh Edima Ugħigh fis-sider Infjammazzjoni mukoż				
Investigazzjonijiet		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Esofaġite minhabba radjazzjoni Pulmonite minhabba radjazzjoni	Fenomeni fejn reġgħu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċevew ir-radjoterapija qabel		

^a bi jew mingħajr newtropsenja

^b f'xi każijiet fatali

^c xi kultant twassal għal nekrozi fl-estremiżijiet

^d b'insuffiċjenza respiratorja

^e deher biss flimkien ma' cisplatin

^f l-aktar tar-riġlejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla 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-ghadd tad-demmm u għandhom jirċievu terapija ta' support kif xieraq. Fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' pemetrexed għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' calcium folinate/folinic acid.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Pemetrexed Krka (pemetrexed) huwa sustanza antifolatika, antikanċeroġenika u għandu iżjed minn obbjettiv wiehed. Jahdem billi jfixxkel proċessi metabolici kruċjali li jiddipendu mill-folat u li huma essenzjali għar-replikazzjoni ta' 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 għewwa ċ-ċelluli permezz taż-żewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jehel magħha l-folat. La darba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz ta' l-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u fil-fatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-koncentrazzjoni u sseħħ f'ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f'tessuti normali. Għewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom *half-life* itwal li jwassal biex l-ażzjoni tal-medicina fiċ-ċelluli malinni ddum aktar.

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppresentati r-risultati 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, għew introdotti mat-terapija tal-pazjenti, folic acid f'doża baxxa u l-vitamina B₁₂ bħala supplimentazzjoni. L-analiżi primarja ta' dan l-istudju saret fuq il-popolazzjoni kollha ta' pazjenti li ntgħażlu 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 B₁₂ bħala supplimentazzjoni matul il-kors kollu tat-terapija taht studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-risultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taht:

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

	Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju u ttrattati		Pazjenti mogħtija suppliment tul it-terapija kollha	
Parametru ta' effikaċja	pemetrexed/ cisplatin (N=226)	cisplatin (N=222)	pemetrexed/ cisplatin (N=168)	cisplatin (N=163)
Sopravivenza globali medjana (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 ^a	0.020		0.051	
Żmien medjan fil-progress tat-tumur (xhur) (95 % CI)	5.7 (4.9 - 6.5)	3.9 (2.8 - 4.4)	6.1 (5.3 - 7.0)	3.9 (2.8 - 4.5)
Log Rank p-value ^a	0.001		0.008	
Żmien sal-falliment fit-trattament (xhur) (95 % CI)	4.5 (3.9 - 4.9)	2.7 (2.1 - 2.9)	4.7 (4.3 - 5.6)	2.7 (2.2 - 3.1)
Log Rank p-value ^a	0.001		0.001	
Ir-rata ta' rispons globali ^b (95 % CI)	41.3% (34.8 - 48.1)	16.7% (12.0 - 22.2)	45.5% (37.8 - 53.4)	19.6% (13.8 - 26.6)
Fisher's exact p-value ^a	< 0.001		< 0.001	
Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza ^a il-valur p jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ ferġat ^b Fil-ferġa ta' pemetrexed/cisplatin, ntgħażlu bl-addoċċ u ttrattati (N=225) u mogħtija suppliment tul it-terapija kollha (N=167)				

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

L-informazzjoni hija limitata f' pazjenti b' mesotelioma plewrali malinna ittrattati b' pemetrexed waħdu. Bħala mediċina wehida pemetrexed kienet studjata, f' 64 pazjent b' mesotelioma plewrali malinna u li ma kienu hađu ebda kimoterapija oħra, f' doża ta' 500 mg/m². Il-rata ta' respons globali kienet ta' 14.1%.

NSCLC, it-tieni linja ta' trattament

Studju 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 Jiġi Ttrattati [ITT], n = 283) u 7.9 xhur f' pazjenti ttrattati b' docetaxel (ITT N=288). Il-kimoterapija li ngħatat qabel ma kinitx tinkludi pemetrexed. Analizi ta' l-impatt ta' l-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet id-differenzi ta' pemetrexed kontra docetaxel għal kull tip ta' istoloġija minbarra l-istoloġiji li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu tat-tip squamous (n=399, 9.3 kontra 8.0 xhur, proporzjon ta' riskju (HR) aġġustat = 0.78; 95% CI=0.61-1.00, p = 0.047) u istoloġija 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 istoloġiċi.

Informazzjoni klinika limitata, minn studju separat, kkontrollat u, randomised ta' Fażi 3, tissuggerixxi li l-informazzjoni dwar l-effikaċja (sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni) għal

pemetrexed huma simili bejn il-pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel b'docetaxel (N=41) u pazjenti li ma rċewewx trattament b'docetaxel qabel (N=540).

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

	pemetrexed	docetaxel
Żmien ta' Sopravivenza (xhur)	(N=283)	(N=288)
▪ Medjan (m)	8.3	7.9
▪ 95 % CI għal medjan	(7.0 - 9.4)	(6.3 - 9.2)
▪ HR	0.99	
▪ 95 % CI għal HR	(0.82 - 1.20)	
▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri	0.226	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (xhur)	(n = 283)	(n = 288)
▪ Medjan	2.9	2.9
▪ HR (95% CI)	0.97 (0.82–1.16)	
Żmien sal-falliment tat-trattament (TTTF – xhur)	(N=283)	(N=288)
▪ Medjan	2.3	2.1
▪ HR (95 % CI)	0.84 (0.71–0.997)	
Respons (n: eligibbli għar-respons)	(n = 264)	(n = 274)
▪ Persentaġġ ta' respons (%) (95 % CI)	9.1 (5.9 - 13.2)	8.8 (5.7 - 12.8)
▪ Marda stabbli(%)	45.8	46.4
Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' riskju; ITT = intenzjoni li tittratta; n = daqs tal-popolazzjoni kollha.		

NSCLC, l-ewwel linja ta' trattament

Studju multiċentrali ta' Fażi 3, open-label, randomised, b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin kontra gemcitabine flimkien ma' cisplatin f'pazjenti b'kancer 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' sensittività 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'humiex 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 magħżula 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 taht.

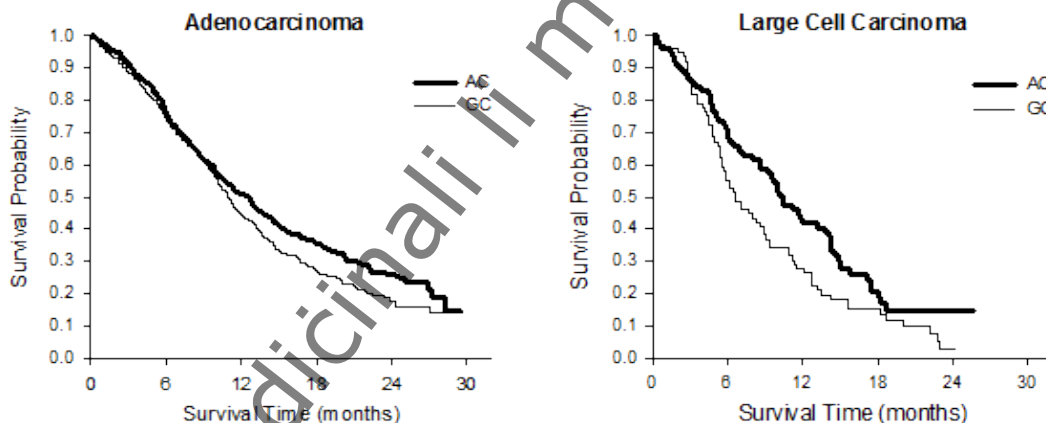
Tabella 7 L-Effikaċja ta' pemetrexed + cisplatin vs. gemcitabine + cisplatin fl-linja ta' trattament tal-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar– popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi.

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

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

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

Dijagrammi Kaplan Meier tas-sopravivenza totali skont l-istoloġija



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

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

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (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'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' ghemil ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti rċewew trattament ta' manteniment sakemm ma kienx hemm progress fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà bdew jiġu kkalkulati minn meta bdiet l-għażla b'mod arbitrarju wara li ntemmet l-ewwel linja (l-induzzjoni) ta' trattament. Il-pazjenti rċewew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed u 3.5 ċikli ta' placebo. Kien hemm total ta' 213-il pazjent (48.3%) li temmew ≥ 6 ċikli u total ta' 103 pazjenti (23.4%) li temmew ≥ 10 ċikli ta' trattament b'pemetrexed.

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

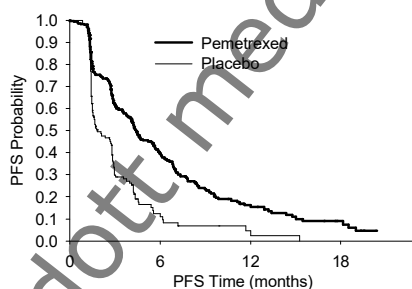
Konsistenti ma' studji oħra ta' pemetrexed, f'JMEN giet osservata differenza fl-effikaċja skont l-istologija tal-NSCLC. Għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (N=430, popolazzjoni analizzata indipendentement), il-medjan tal-PFS kien ta' 4.4 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 1.8 xhur għall-fergħa tal-placebo, hazard ratio = 0.47, 95% CI = 0.37-0.60, $p=0.0001$. Il-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (N=481) kien ta' 15.5 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 10.3 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.70, 95% CI = 0.56-0.88, $p=0.002$). Meta tinkludi l-fażi tal-induzzjoni l-medjan tal-OS għal pazjenti b'NSCLC minbarra dwak fejn l-istologija turi li ċ-ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous kien ta' 18.6 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 13.6 xhur għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.71, 95% CI=0.56-0.88, $p=0.002$).

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

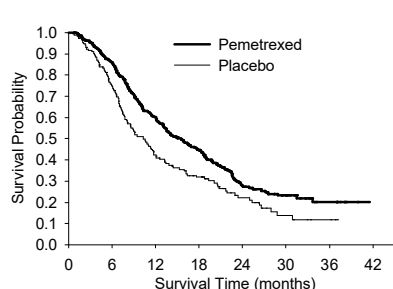
Bejn is-sottogruppi ta' istologija ma ġew osservati ebda differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' pemetrexed.

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

Sopravivenza Mingħajr Progressjoni



Sopravivenza Totali



PARAMOUNT

Studju multiċentrali ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' tkompliġa ta' manteniment b' pemetrexed flimkien ma' BSC (N=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (N=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), ħlief meta l-istologija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous u li ma jwrew ebda progress wara 4 ċikli ta' trattament primarju doppju ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-

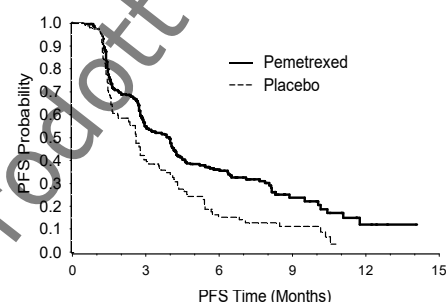
939 pazjent li bdew it-trattament b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jiehdu trattament ta' manteniment b'pemetrexed jew placebo. Mill-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju, 44.9 % kellhom rispons komplet/parzjali u 51.9 % kellhom rispons ta' marda stabbli għat-trattament inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula biex jirċievu t-trattament ta' manteniment irid ikollhom stat ta' ghemil ECOG ta' 0 jew 1. Iż-żmien medjan mill-bidu tat-trattament inizjali b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin sal-bidu tat-trattament ta' manteniment kien ta' 2.96 ta' xahar kemm fil-fergħa ta' pemetrexed u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju rċewew it-trattament ta' manteniment sakemm kien hemm avanz fil-marda. L-effikaċja u s-sigurtà ġew mkejla minn meta bdiet t-ghazla 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' placebo. Total ta' 169 pazjent (47.1%) spiċċaw ≥ 6 ċikli ta' trattament ta' manteniment b'pemetrexed, li jirrappreżentaw għallinqas 10 ċikli shaħ ta' pemetrexed.

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

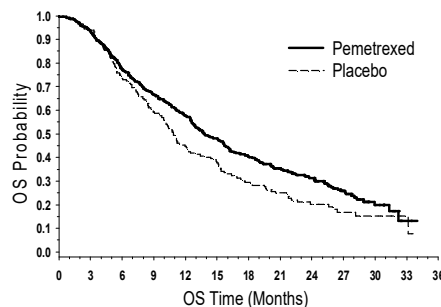
Wara li nbeda t-trattament b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), it-trattament b'pemetrexed kienet statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95% CI=0.64-0.96, $p=0.0195$). Fil-hin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu hajjin jew ma baqghux jiġu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett fit-trattament b'pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (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 rċewew trattament wara l-istudju kien ta' 64.3% għal pemetrexed u 71.7% għal placebo.

PARAMOUNT: Dijagrammi Kaplan Meier ta' PFS u OS għat-komplija ta' manteniment b'pemetrexed kontra placebo f'pazjenti b'NSCLC minbarra dawk fejn l-istoloġija turi li ċelluli huma l-iżjed tat-tip squamous (kkwantifikat permezz ta' għazla b'mod arbitrarju)

Sopravivenza Mingħajr Progressjoni



Sopravivenza Totali



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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara l-ghoti ta' pemetrexed bhala mediċina wehidha, il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed ġew evalwati f'dożi li jvarjaw bejn 0.2 sa 838 mg/m² infużi fuq perijodu ta' għaxar minuti f'426 pazjent bil-kanċer li kellhom diversi tumuri solidi. Pemetrexed għandu volum tad-distribuzzjoni fiss ta' 9 l/m². Studji *in vitro* jindikaw li madwar 81% ta' pemetrexed jintrabat mal-proteini tal-plażma. Ir-rabta ma kinitx influwenzata b'mod partikolari minn gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi. Pemetrexed jiġi metabolizzat b'mod limitat fil-fwied. Pemetrexed jiġi primarjament eliminat fl-awrina, b'70% sa 90% tad-doża 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-espożizzjoni sistemika totali (AUC) u l-oġġla konċentrazzjoni fil-plażma ta' pemetrexed jiżdiedu proporzjonalment mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi ċikli ta' trattament.

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

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

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

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

Pemetrexed ma kienx mutaġeniku kemm fl-studju *in vitro* ta' aberrazzjoni kromosomali li sar fuq iċ-ċelluli ovarji tal-ħamster Ċiniż 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 FARMAĊEWTIKU

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 ohra ta' kompatibilità, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali ohra.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

Soluzzjoni rikostitwita u dilwita

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali

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

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

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

Kunjett ta' 10 ml (trasparenti tal-ħġieġ 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-ħġieġ 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 mehtieġ 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 jinghataw, 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 rrakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi f'kontatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjament. 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 mhuwiex 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

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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 mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETAR

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 SPECJALI 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) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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 SPECJALI 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) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhum 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 oħra

1. X'inhum Pemetrexed Krka u għalxiex jintuża

Pemetrexed Krka huwa medicina li jintuża fit-trattament tal-kanċer.

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

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

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

Pemetrexed Krka jintuża wkoll fit-trattament ta' pazjenti bi sadju avanzat tal-kanċer tal-pulmun fejn il-marda nfirxet iżjed wara li tkun intużat kimoterapija inizjali oħra.

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

Tużax Pemetrexed Krka

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

Qabel kull infużjoni ser jittehdulek kampjuni tad-demmm tiegħek biex jiġi evalwat jekk għandekx funzjoni suffiċjenti tal-kliewi u tal-fwied u jekk għandekx biżżejjed ċelluli tad-demmm biex tinghata Pemetrexed Krka. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża jew jistenna ftit iehor biex jagħtik it-trattament skont il-kundizzjoni ġenerali tiegħek u jekk l-għadd ta' ċelluli tad-demmm tiegħek ikun baxx wisq. Jekk tkun qed tinghata cisplatin ukoll, it-tabib tiegħek ser jara li tkun idratat sew u li tinghata trattament xieraq kontra r-rimettar qabel u wara li tinghata cisplatin.

Jekk kellek jew se jkollok trattament permezz tar-radjazzjoni, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax meta tiegħu Pemetrexed Krka, kmieni jew tard fit-trattament 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 jnehhilek 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'hemmxx 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-uġiħ jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal mediċini msejja "mediċini anti-infjammatorji li mhumieq steroidi" (NSAIDs), fosthom mediċini li jinxtraw 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 ipplanata l-infużjoni ta' Pemetrexed Krka u/jew l-istat tal-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Jekk għandek xi dubju, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk xi mediċini li għandek humieq NSAIDs.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispiżjar 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-trattament 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-trattament b'Pemetrexed Krka.

Fertilità

L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 3 xhur wara t-trattament b'Pemetrexed Krka u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Pemetrexed Krka u sa 6 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt it-trattament jew fit-3 xhur ta' wara li tkun hadt it-trattament, hu parir mingħand it-tabib tiegħek jew l-ispiżjar 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' tgħid 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 jittehdlek 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-demmi 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'wahda 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'wahda mill-vini tiegħek, u jingħata madwar 30 minuta wara li tkun spiċċat l-infużjoni ta' Pemetrexed Krka. L-infużjoni ta' cisplatin tiegħu 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 tiegħu 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 1 000 microgramma) li trid tiegħu darba kuljum waqt it-trattament b'Pemetrexed Krka. Trid tiegħu mill-inqas 5 doži matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' Pemetrexed Krka. Trid tkompli tiegħu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Pemetrexed Krka. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B₁₂ (1 000 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 B₁₂ u folic acid jingħatawlek sabiex jitnaqqsu l-effetti tossiċi possibbli tat-trattament kontra l-kanċer.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni hafna) / sensazzjoni ta' hruq jew tingiz (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 hakk jew jkollok hafna nfafet (Is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew Toxic epidermal necrolysis).
- Jekk thossok għajjen, thossok li ġej xi hass hażin, tispiċċa 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 hamrani jew jaghti fir-roża, ikollok tbengil 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'kataru li jkun fih id-demm (mhux komuni) (tista' tindika xi ċappa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun).

Ohra effetti sekondarji ta' Pemetrexed Krka jistgħu jinkludu:

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

- Infezzjoni
- Faringite (griżmejn juġġu)
- Ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demm)
- Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm
- Livell baxx ta' emoglobina
- Uġiġh, ħmura, nefha u griġhi 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 (Gheja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Infezzjoni fid-demm
- Deni b'ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demm)
- Għadd baxx ta' plejtlits
- Reazzjoni allergika
- Telf ta' fluwidi mill-ġisem
- Tibdil fit-togħma
- Hsara fin-nervitur motorji li tista' tikkawża dghjufija tal-muskoli u atrofija (thassir) l-aktar fid-dirġajn u fir-riglejn
- Hsara fin-nervitur 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 idemmġu
- Xuttaġni tal-konguntive (il-membrana li tiksi il-kpiepel tal-għajnejn u tgħatti l-abjad tal-għajn) u tal-kornea (il-parti ċara ta' quddiem l-iris u l-ħabba tal-għajn).
- Nefha tal-kpiepel tal-għajnejn
- Disturbi fl-għajn b'xuttaġni, dmugħ, irritazzjoni u/jew uġiġh
- Insuffiċjenza kardijaka (Kondizzjoni li taffettwa kemm jifilhu jippompjaw il-muskoli tal-qalb)
- Ritmu mhux regolari tal-qalb
- Indigestjoni
- Stitikezza
- Uġiġh addominali
- Fwied: zieda fil-kimiċi fid-demm magħmula mill-fwied
- Żieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda

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

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

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor,bojod tad-demmm u tal-plejtlits
- Attakk ta' puplesija
- Tip ta' attakk ta' puplesija fejn tinstadd arterja li tgħaddi għall-moħħ
- Fsada ġewwa l-kranju
- Anġina (Uġigh 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' wahda mill-arterji pulmonarji fil-pulmuni tiegħek
- Infjammazzjoni u formazzjoni ta' qoxra fil-membrana li tiksi l-pulmuni bi problemi biex tiehu n-nifs
- Hruġ ta' demmm aħmar jgħajjat mill-anu
- Fsada fil-passaġġ gastrointestinali
- Fqigh tal-musrana
- Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-esofagu
- Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-musrana l-kbira, fejn jista' jkun hemm ukoll fsada intestinali jew rettali (dehret biss flimkien ma' cisplatin)
- Infjammazzjoni,edima,eritema u ulċerazzjoni tas-superfiċje mukożali tal-esofagu kkawżat minn terapija ta' radjazzjoni
- Infjammazzjoni tal-pulmun ikkawżat minn terapija ta' radjazzjoni

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

- Il-qerda ta' 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, uġigh u nefħa l-aktar tar-riglejn
- Infjammazzjoni tal-ġilda u tax-xaħam ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)
- Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)
- Il-ġilda tinfjamma, ikun hemm il-ħakk, tiħmar, tinqasam u tiħrax
- Ponot li jhokku b'mod intensiv

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

- Tip ta' dijabete fejn il-kawża prinċipali tkun patoloġija tal-kliewi
- Disturb tal-kliewi li tinvolvi l-mewt taċ-ċelluli epitiljali tat-tubuli li 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 mniżża 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, ġiet 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-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Pemetrexed 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 konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab jew konċentrat). 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. 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

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 Farmacêutica, 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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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 jingħata 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 b'żonn. Kull kunjett ta' 100 mg fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita 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 infall kompletament. Is-soluzzjoni li tirriżulta hija ċara u tvarja minn bla kulur sa kulur safrani jew safrani fl-aħdar mingħajr ma tiġi affettwata b'mod negattiv il-kwalità tal-prodott. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi bejn 6.6 u 7.8. Ikun meħtieġ iżjed dilwizzjoni.
4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed irid jerga' jiġi dilwit sa 100 ml b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ghoti u boroż tal-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalċju, inkluzi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
6. Qabel ma jingħataw, prodotti mediċinali mġhotija permezz ta' injezzjoni għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal preżenza ta' xi frak u telf ta' kulur. Tinjettax jekk jiġi osservat xi frak.

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 rrakkomandat li jintużaw l-ingwanti. F'każ li s-soluzzjoni ta' pemetrexed tiġi f'kontatt mal-ġilda, aħsel sew il-ġilda bis-sapun u bl-ilma immedjatament. Jekk soluzzjonijiet ta' pemetrexed jiġu f'kontatt mal-membrani mukużi, laħlaħ sew bl-ilma. Pemetrexed mhuwiex visikant. M'hemmx antidotu speċifiku għall-estraważjoni ta' pemetrexed. Ġew 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.

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzati