

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pemetrexed Lilly 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kull kunjett fih 100 mg ta' pemetrexed (bħala pemexetred disodium).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih madwar 11 mg ta' sodium.

Pemetrexed Lilly 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kull kunjett fih 500 mg ta' pemetrexed (bħala pemexetred disodium).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih madwar 54 mg ta' sodium.

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar ħadrani.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mesoteljoma plewrali malinna

Pemetrexed Lilly flimkien ma' cisplatin hu indikat fil-kura ta' pazjenti li għadhom ma rċevew ebda tip ta' kimoterapija u li għandhom mesoteljoma plewrali malinna li ma tistax titneħħa kirurġikament.

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

Pemetrexed Lilly flimkien ma' cisplatin hu indikat bħala l-ewwel linja ta' kura f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku. Dan hliet meta l-istoloġija turi li fil-biċċa l-kbira ċ-ċelluli jkunu tat-tip squamous (ara sezzjoni 5.1).

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

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

### Požoloġija

#### *Pemetrexed Lilly flimkien ma' cisplatin*

Id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Lilly hi ta' 500 mg/m<sup>2</sup> ta' l-erja tas-superfiċje tal-gisem (BSA) mogħtija bħala infużjoni minn ġol-vina fuq perijodu ta' 10 minuti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' 21 ġurnata. Id-doża rakkomandata ta' cisplatin hi ta' 75 mg/m<sup>2</sup> 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 kura anti-emetika 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 Lilly mogħti waħdu*

F'pazjenti kkurati għall-kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar wara kimoterapija preċedenti, id-doża rakkomandata ta' Pemetrexed Lilly 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 kortikosterojd il-ġurnata ta' qabel, dakinhar, u l-ghada ta' l-ghoti ta' pemetrexed. Il-kortikosterojd għandu jkun ekwivalenti għal 4 mg ta' dexamethasone meħud b'mod orali darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Biex tonqos it-tossiċità, il-pazjenti kkurati 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 1000 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> (1000 mikrogramma) matul il-ġimgha 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 shiħ taċ-ċelluli tad-demm, inkluż l-għadd taċ-ċelluli bojod differenzjat (WCC) u l-għadd tal-plejtlits. Qabel l-ghoti ta' kull kimoterapija għandhom jingħabru t-testijiet kimiċi tad-demm 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'  $\geq 1500$  ċelluli/mm<sup>3</sup> u l-plejtlits għandhom ikunu  $\geq 100,000$  ċelluli/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. Il-kura tista' tiġi ittardjata biex il-pazjent ikollu żmien biex jirkupra. Meta jirkupra, il-pazjent għandu jerga' jingħatalu l-kura skond il-linji gwida fit-Tabelli 1, 2 u 3, li japplikaw kemm meta Pemetrexed Lilly jintuża bħala sustanza waħdenija kif ukoll meta jintuża flimkien ma' cisplatin.

| <b>Tabella 1 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Lilly (bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin – Tossiċitajiet ematoloġiċi</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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly kif ukoll cisplatin). |

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

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi ≥ Grad 3 (barra n-newrotossiċità), Pemetrexed Lilly m'għandux jinghata sakemm il-valur jerġa jkun inqas jew uguali għal dak li l-pazjent kellu qabel ma bdiet it-terapija. Il-kura għandha titkompla skond il-linji gwida f' Tabella 2.

| <b>Tabella 2 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Lilly (bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin– Tossiċitajiet li mhumiex ematoloġiċi<sup>a,b</sup></b> |                                                     |                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                   | <b>Doża ta' Pemetrexed Lilly (mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Doża ta' cisplatin (mg/m<sup>2</sup>)</b> |
| Kull tossiċità ta' Grad 3 jew 4 minbarra mukożite                                                                                                                                                 | 75% tad-doża ta' qabel                              | 75% tad-doża ta' qabel                       |
| Kull dijarrea li tehtieg kura 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' Tossiċità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Minbarra n-newrotossiċità

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

| <b>Tabella 3 – Tabella għall-modifikazzjoni fid-doża ta' Pemetrexed Lilly (bhala sustanza wahdenija jew f'terapija kombinata) u cisplatin - Newrotossiċità</b> |                                                     |                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Grad CTC<sup>a</sup></b>                                                                                                                                    | <b>Doża ta' Pemetrexed Lilly (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' Tossiċità Komuni ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (CTC; v2.0; NCI 1998)

Il-kura b' Pemetrexed Lilly għandha titwaqqaf 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*

#### *L-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 Lilly m'għandiex użu rilevanti f' mesoteljoma plewrali malinna u f' kanċer tal-pulmun mhux b'celluli żgħar

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

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni permezz ta' tneħħija mill-kliwi. Fi studji klinici, pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta'  $\geq 45$  mL/min ma kellhomx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża hlied daww 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 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 Lilly hija għal użu għal golvina. Pemetrexed Lilly 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 Lilly, u għal istruzzjonijiet fuq rikostituzzjoni u dilwizzjoni ta' Pemetrexed Lilly qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed 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-tromboċitopenja u mill-anemija (jew panċitopenja) (ara sezzjoni 4.8). Il-majelosoppressjoni normalment hija it-tossiċità li tillimita d-doża. Waqt it-terapija, l-pazjenti għandhom ikunu monitorati għall-majelosoppressjoni u pemetrexed m'għandux jingħata lill-pazjenti qabel l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) ma jerga' jkun  $\geq 1500$  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-oġġla toossiċità li mhijiex ematoloġika li tkun ġiet osservata fiċ-ċiklu ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

Ġie rrapportat li t-tossiċità kienet inqas u kien hemm tnaqqis fit-tossiċitajiet kemm ematoloġiċi ta' grad 3/4 kif ukoll f'daww 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 bdiet il-kura. Għalhekk, il-pazjenti kollha kkurati b'pemetrexed għandhom jingħataw l-istruzzjonijiet biex jieħdu folic acid u vitamina B<sub>12</sub> bħala miżura profilattika biex tonqos it-tossiċità relatata mal-kura (ara sezzjoni 4.2).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-ġilda ta' pazjenti li ma ħadux kortikosteroidi qabel ma bdiet il-kura. Dexamethasone (jew l-ekwivalenti) mogħti qabel il-kura jista' jnaqqas l-inċidenza u l-gravità ta' reazzjonijiet fil-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

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

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

Kienet rappurtata komplikazzjonijiet renali serji, fosthom insuffiċjenza renali akuta, kemm bl-użu ta' pemetrexed waħdu kif ukoll meta ntūza 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 qabel ma bdiet il-kura ta' pressjoni għolja jew tad-dijabete. Insipidus tad-dijabete nefroġenika u nekrozi tubulari renali ġew irrapportati wkoll f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq bi pemetrexed waħdu jew ma' sustanzi kemoterapewtiċi oħrajn. Hafna minn dawn l-episodji għaddew hekk kif pemetrexed ġie rtirat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarmet għal nekrozi tubulari akuta, funzjoni renali indebolita u sinjali u sintomi ta' insipidus tad-dijabete nefroġenika (eż. ipernatremija).

L-effett fuq pemetrexed ta' l-akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju, bħall-effużjoni plewrali jew l-axxite, mhix definita sew. Studju tat-2 fażi ta' pemetrexed f'31 pazjent b'tumur solidu b'fluwidu stabbli fit-tielet spazju ma wera ebda differenza fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma jew fit-tnehhija ta' pemetrexed b'doża nnormalizzata meta mqabbla ma' pazjenti li ma kellhomx akkumulazzjoni ta' fluwidu fit-tielet spazju. Għalhekk, qabel il-kura 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 kura anti-emetika adegwata, kif ukoll idratazzjoni xierqa qabel u/jew wara li jirċievu l-kura.

Każijiet kardjovaskulari serji, fosthom infart mijokardijaku u każijiet ċerebrovaskulari, ma kinux rappurtati ta' sikwit fi studji kliniċi b'pemetrexed, u dawn hafna drabi sehhew meta pemetrexed ingħata flimkien ma' sustanza ċitotossika oħra. Il-parti l-kbira tal-pazjenti b'dawn il-każijiet kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari li kienu jeżistu qabel ma bdiet il-kura (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 il-kura u sa 6 xhur wara. Huma rakkomandati miżuri ta' kontraċezzjoni jew l-astinenza. Minhabba li l-kura b'pemetrexed tista' tikkawża infertilità irrversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel għandhom jieħdu parir jekk għandhomx jaħżnu l-isperma qabel jieħdu l-kura.

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva meta jieħdu l-kura b'pemetrexed (ara sezzjoni 4.6).

Każijiet ta' pulmonite kawża ta' radjazzjoni ġew irrapportati f'pazjenti li ġew mogħtija r-radjazzjoni qabel, waqt jew wara l-kura 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 reggħu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rċeview ir-radjoterapija ġimghat jew snin qabel.

## Eċċipjenti

### *Pemetrexed Lilly 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*

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

### *Pemetrexed Lilly 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni*

Dan il-prodott mediċinali fih 54 mg ta' sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 2.7 % tat-tehid massimu ta' kuljum ta' 2 g ta' sodium irrakkomandat mid-WHO għal adult.

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

Pemetrexed primarjament jiġi eliminat bla ebda modifikazzjoni mill-kliewi permezz ta' sekrezzjoni tubulari u fuq skala iżgħar permezz ta' filtrazzjoni glomerulari. Jekk jingħataw 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 neċċessarij, it-tneħħija tal-krejinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

L-għoti 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 neċċessarij, it-tneħħija tal-krejinina għandha tiġi osservata bir-reqqa.

F'pazjenti li jkollhom il-kliewi jaħdmu normali (tneħħija tal-krejinina  $\geq 80$  mL/min), dożi għolja ta' mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs, bħal ibuprofen  $> 1600$  mg/kuljum) kif ukoll doża 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 tingħata attenzjoni meta jingħataw dożi għolja ta' NSAIDs jew ta' acetylsalicylic acid flimkien ma' pemetrexed lil pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (tneħħija tal-krejinina  $\geq 80$  mL/min).

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

Fin-nuqqas ta' tagħrif dwar l-interazzjoni potenzjali ma' NSAIDs li jkollhom half-life itwal bħal piroxicam jew rofecoxib, l-għoti ta' pemetrexed fl-istess żmien f'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn hafifa għal moderata għandu jitwaqqaf mill-anqas minn 5 jiem 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' kura antikoagulanti hija 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-kimoterapja kontra l-kanċer ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ ta' l-INR (International Normalised Ratio) aktar spiss, jekk ikun deċiż li l-pazjent għandu jingħatalu kura 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 hajjin attenwati (hlief 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 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

Waqt il-kura b'pemetrexed, nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva. Pemetrexed jista' jkollu effetti li jagħmlu ħsara fuq livell ġenetiku. Irġiel li huma maturi sesswalment għandhom jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet waqt il-kura u sa 6 xhur wara. Huma rakkomandati miżuri ta' kontraċezzjoni jew ta' astinenza.

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-ħigijiet 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 l-kura b'pemetrexed tista' tikkawża infertilità irriversibbli, hu rakkomandat li l-irġiel għandhom jiehdu parir jekk għandhomx jaħznu l-isperma qabel jiehdu l-kura.

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

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

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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



## Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 4 tnizzel l-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawsalita' assoċjata ma' pemetrexed użat jew bhala trattament ta' monoterapija jew flimkien ma' cisplatin mill-istudji prinċipali ta' registrazzjoni (JMCH, JMEI, JMDB, 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. Bhala klassifikazzjoni tal-frekwenzi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja:

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

**Tabella 4. Il-frekwenzi tal-grad i kollha tal-avvenimenti avversi tal-medicina irrispettivament mill-kawsalita' mill-istudji prinċipali ta' registrazzjoni: JMEI (ALIMTA vs Docetaxel), JMDB (ALIMTA u Cisplatin versus GEMZAR u Cisplatin, JMCH (ALIMTA flimkien ma' Cisplatin versus Cisplatin), JMEN u PARAMOUNT (Pemetrexed flimkien mal-aħjar kura ta' support versus Placebo flimkien mal-aħjar kura 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 <sup>a</sup><br>Faringite                 | Sepsis <sup>b</sup>                                                                                                               |                                                                                |                                    | Dermo-<br>ipodermite |                         |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika       | Newtrogenija<br>Lewkopenija<br>Tnaqqis fl-emoglobina | Newtrogenija<br>bid-deni<br>Tnaqqis fl-ghadd tal-pleitlits                                                                        | Panċitopenija                                                                  | Anemija<br>emolitika<br>awtoimmuni |                      |                         |
| Disturbi fis-sistema immuni                      |                                                      | Sensittività<br>eccessiva                                                                                                         |                                                                                | Xokk<br>anafilattiku               |                      |                         |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni         |                                                      | Deidratazzjoni                                                                                                                    |                                                                                |                                    |                      |                         |
| Disturbi fis-sistema nervuża                     |                                                      | Tibdil fit-togħma<br>Newropatija<br>motorja<br>periferali<br>Newropatija<br>sensorja<br>periferali<br>Sturdament                  | Inċident<br>ċerebrovaskulari<br>Attakk iskemiku<br>Emoraġġija<br>intrakranjali |                                    |                      |                         |
| Distrubi fl-ghajnejn                             |                                                      | Konguntivite<br>Għajnejn xotti<br>Żieda fit-tixrid<br>tad-dmugh<br>Keratokongunti<br>vite sicca<br>Edima fil-kappell tal-ghajnejn |                                                                                |                                    |                      |                         |

|                                                  |                                                          |                                                                          |                                                                                                                     |         |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                  |                                                          | Mard fis-superfiċje tal-ghajn                                            |                                                                                                                     |         |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
| Disturbi fil-qalb                                |                                                          | Insuffiċjenza kardijaka<br>Arittmija                                     | Angina<br>Infart mijokardijaku<br>Mard tal-arterji koronarji<br>Arritmja supraventrikulari                          |         |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
| Disturbi vaskulari                               |                                                          |                                                                          | Iskemija periferali <sup>c</sup>                                                                                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali   |                                                          |                                                                          | Embolizmu pulmonarju<br>Pulmonite interstizjali <sup>bd</sup>                                                       |         |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
| Disturbi gastrointestinali                       | Stomatite<br>Anoreksija<br>Rimettar<br>Dijarea<br>Dardir | Dispepsja<br>Stitikezza<br>Ugħigh addominali                             | Emoragġija rettali<br>Emoragġija gastrointestinali<br>Perforazzjoni intestinali<br>Esofagite<br>Kolite <sup>e</sup> |         |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                 |                                                          | Żieda fl-alanine aminotransferase<br>Żieda fl-aspartate aminotransferase |                                                                                                                     | Epatite |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |
| Disturbi fil-ġilda fit-tessuti ta' taht il-ġilda | Raxx<br>Esofjazzjoni tal-ġilda                           | Perpigmentazzjoni<br>Hakk<br>Eritema multiforme<br>Alopeċja<br>Urtikarja |                                                                                                                     | Eritema | Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>b</sup><br>Nekroliżi epidermali tossika <sup>b</sup><br>Pemfigojd<br>Dermatite bulloża<br>Epidermolit e bulloża akkwiziżta<br>Edima eritematoża <sup>f</sup><br>Pseudoċellulite<br>Dermatite<br>Ekżema<br>Prurigo |                                   |
| Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka        | Tnaqqis fit-tnehhija tal-kreatinina                      | Insuffiċjenza renali<br>Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari    |                                                                                                                     |         |                                                                                                                                                                                                                                                     | Dijabete insipidus<br>nefroġenika |

|                                                               |                                            |                                                                   |                                                                  |                                                                                                       |  |                        |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------|
|                                                               | Żieda fil-kreatinina fid-demm <sup>c</sup> |                                                                   |                                                                  |                                                                                                       |  | Nekrożi tubular renali |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata        | Ġheja                                      | Deni<br>Uġiġħ<br>Edima<br>Uġiġħ fis-sider<br>Infjammazzjoni mukoż |                                                                  |                                                                                                       |  |                        |
| Investigazzjonijiet                                           |                                            | Żieda fil-gamma-glutamyltransferase                               |                                                                  |                                                                                                       |  |                        |
| Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura |                                            |                                                                   | Esofaġite minħabba radjazzjoni<br>Pulmonite minħabba radjazzjoni | Fenomenu fejn reġġħu dehru l-effetti tar-radjazzjoni f'pazjenti li kienu rreew ir-radjoterapija qabel |  |                        |

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

<sup>b</sup> f'xi każijiet fatali

<sup>c</sup> xi kultant twassal għal nekrożi 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 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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw 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: newtopenja, anemija, tromboċitopenja, mukożite, polineuropatija sensittiva, u raxx. Komplikazzjonijiet mistennja ta' doża eċċessiva jinkludu: soppressjoni tal-mudullun kif jixhdu n-newtopenja, t-tromboċitopenja u l-anemija. Barra minn hekk, jista' jkun hemm, infezzjoni kemm bid-deni jew mingħajr deni, dijarrea, u/jew mukożite. Fl-eventwalità ta' suspett ta' xi doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jinżammu taħt osservazzjoni u jittiehdilhom l-għadd tad-demm u għandhom jirċievu terapija ta' support kif xieraq.

Fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' pemetrexed għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' calcium folinate/ folic acid.

### 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

#### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Pemetrexed Lilly (pemetrexed) hija sustanza antifolatika, antikanċeroġenika u għandu iżjed minn obbjettiv wiehed. Taħdem billi tfixxkel proċessi metabolici kruċjali li jiddipendu mill-folat u li huma essenzjali għar-replikazzjoni taċ-ċelluli.

Studji *in vitro* wrew li pemetrexed jaġġixxi bħala antifolat b'iżjed minn obbjettiv wiehed billi jinibbixxi thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), u glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), li huma enzimi dipendenti fuq il-folat u huma kruċjali għall-bijosintesi *de novo* tan-nukleotidi thymidine u purine. Pemetrexed jittieħed ġewwa ċ-ċelluli permezz taż-zewġ sistemi tat-trasport, it-trasportatur ta' folat ridott u proteina fil-membrana li jeħel magħha l-folat. La darba jkun fiċ-ċellula, pemetrexed jiġi konvertit malajr u b'mod effiċjenti f'forom ta' poliglutamati permezz ta' l-enzima folylpolyglutamate synthetase. Il-forom poliglutamati jinżammu fiċ-ċelluli u fil-fatt huma inibituri aktar potenti ta' TS u GARFT. Il-poliglutamazzjoni hija proċess dipendenti fuq iż-żmien u l-konċentrazzjoni u sseħħ f'ċelluli tat-tumur u fuq skala iżgħar f'tessuti normali. Ġewwa ċ-ċelluli, il-metaboliti poliglutamati għandhom *half-life* itwal li jwassal biex l-azzjoni tal-medicina fiċ-ċelluli malinni ddum aktar.

#### Effikaċja klinika:

##### *Mesoteljoma*

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

Matul l-istudju, sabiex titnaqqas it-tossiċità, 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 ferġha ta' kura fejn ingħatat il-medicina taħt studju (mgħażula bl-addoċċ u kkurati). 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 taħt studju (mogħtija suppliment tul it-terapija kollha). Sommarju tar-riżultati ta' dawn l-analiżi ta' effikaċja jidher fit-tabella hawn taħt:

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

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

Abbrevjazzjoni: CI = Intervall ta' Kunfidenza

<sup>a</sup> p-value jirreferi għat-tqabbil ta' bejn iż-żewġ ferġat

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

Titjib statistikament sinifikanti fis-sintomi klinikament rilevanti (uġigh u qtugħ ta' nifs) assoċjati ma' mesoteljoma plewrali malinna kien dimonstrat fil-ferġa ta' pemetrexed/cisplatin (212-il pazjent) meta kkomparat mal-ferġa ta' cisplatin waħdu (218-il pazjent) meta gie 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' kura sehhet 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' mesoteljoma plewrali malinna ikkurati b' pemetrexed waħdu. Bħala medicina wehida pemetrexed kienet studjata, f' 64 pazjent b' mesoteljoma plewrali malinna u li ma kienu hađu 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' kura*

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f' hafna ċentri b' pemetrexed kontra docetaxel f' pazjenti b' NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku wara kimoterapija preċedenti, wera żminijiet medjani ta' sopravivenza ta' 8.3 xhur f' pazjenti kkurati b' pemetrexed (Popolazzjoni bl-Intenzjoni Li Jiġi Kkurati (ITT), n = 283) u 7.9 xhur f' pazjenti kkurati b' docetaxel (ITT n = 288). Il-kimoterapija li ngħatat qabel ma kinitx tinkludi l-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, HR aġġustat = 0.78; 95% CI = 0.61-1.00, p = 0.047) u istologija ta' karċinoma b' tip ta' ċellula squamous (n=172, 6.2 kontra 7.4 xhur, HR aġġustat = 1.56; 95% CI = 1.08-2.26, p = 0.018). Ma ġewx osservati differenzi klinikament rilevanti fil-profil ta' sigurtà ta' pemetrexed fis-sottogruppi istoloġiċi.

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

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

|                                                   | <b>Pemetrexed</b> | <b>Docetaxel</b> |
|---------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| <b>Żmien ta' Sopravivenza (xhur)</b>              | (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                                  | (.82 - 1.20)      |                  |
| ▪ Il-valur-P (HR) mhux inferjuri                  | .226              |                  |
| <b>Sopravivenza minghajr progressjoni (xhur)</b>  | (n = 283)         | (n = 288)        |
| ▪ Medjan                                          | 2.9               | 2.9              |
| ▪ HR (95% CI)                                     | 0.97 (.82 - 1.16) |                  |
| <b>Żmien sal-falliment tal-kura (TTTF – xhur)</b> | (n = 283)         | (n = 288)        |
| ▪ Medjan                                          | 2.3               | 2.1              |
| ▪ HR (95% CI)                                     | 0.84 (.71 - .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 tikkura; n = daqs tal-popolazzjoni kollha

#### *NSCLC, l-ewwel linja ta' kura*

Studju ta' Fażi 3, open-label, randomised, magħmul f'haġna ċentri 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 Tikkura (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 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 b'Protokoll (PQ). L-analiżi ta' l-effikaċja fil-popolazzjoni PQ huma konsistenti ma' l-analiżi fil-popolazzjoni ITT u jikkonfermaw li PC m'humex inferjuri għal GC.

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

L-analiżi ta' l-impatt ta' l-istoloġija ta' NSCLC fuq is-sopravivenza totali wriet differenzi statistikament sinifikanti fis-sopravivenza skond il-ferġa ta' kura, ara t-tabella hawn taħt.

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

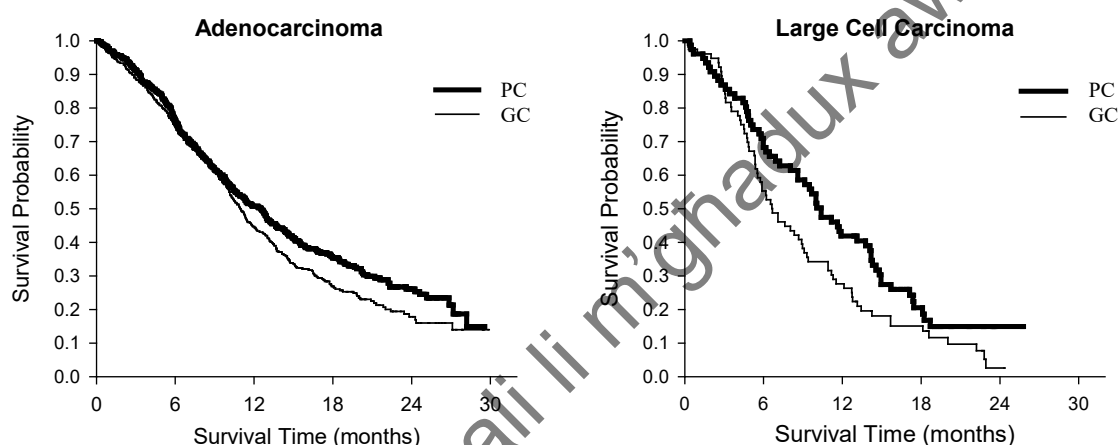
| Popolazzjoni ITT u sottogruppi istoloġiċi | Medjan ta' sopravivenza totali f'xhur (95% CI) |       |                         |       | Proporzjon ta' riskju aġġustat (HR) (95% CI) | Valur-p ta' superjorit à |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------|-------|-------------------------|-------|----------------------------------------------|--------------------------|
|                                           | 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 <sup>a</sup> (0.84 – 1.05)              | 0.259                    |

|                                  |                       |       |                       |       |                     |       |
|----------------------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|---------------------|-------|
| Adenokarċinoma (N=847)           | 12.6<br>(10.7 – 13.6) | N=436 | 10.9<br>(10.2 – 11.9) | N=411 | 0.84<br>(0.71–0.99) | 0.033 |
| Ċellula kbira (N=153)            | 10.4<br>(8.6 – 14.1)  | N=76  | 6.7<br>(5.5 – 9.0)    | N=77  | 0.67<br>(0.48–0.96) | 0.027 |
| Oħrajn (N=252)                   | 8.6<br>(6.8 – 10.2)   | N=106 | 9.2<br>(8.1 – 10.6)   | N=146 | 1.08<br>(0.81–1.45) | 0.586 |
| Ċellula tat-tip squamous (N=473) | 9.4<br>(8.4 – 10.2)   | N=244 | 10.8<br>(9.5 – 12.1)  | N=229 | 1.23<br>(1.00–1.51) | 0.050 |

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

<sup>a</sup> Statistika sinifikanti biex ma tkunx inferjuri, bl-intervall ta' kunfidenza għal HR kollu kemm hu hafna taht il-marġni ta' 1.17645 li turi li m'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 kkurati b'pemetrexed u cisplatin kellhom bżonn ta' anqas trasfużjonijiet (16.4% kontra 28.9%,  $p < 0.001$ ), trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-dem (16.1% kontra 27.3%,  $p < 0.001$ ) u trasfużjonijiet ta' 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%,  $p = 0.021$ ).

#### NSCLC, kura ta' manteniment

##### JMEN

Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-plaċebo, open-label, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (JMEN), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' manteniment b' pemetrexed flimkien mal-aħjar kura 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' kura doppja (doublet) tal-ewwel linja li kien fiha Cisplatin jew Carboplatin flimkien ma' Gemcitabine, Paclitaxel jew Docetaxel. Kura doppja 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 rċevew kura 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' kura. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 5 ċikli ta' kura 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' kura b'pemetrexed.

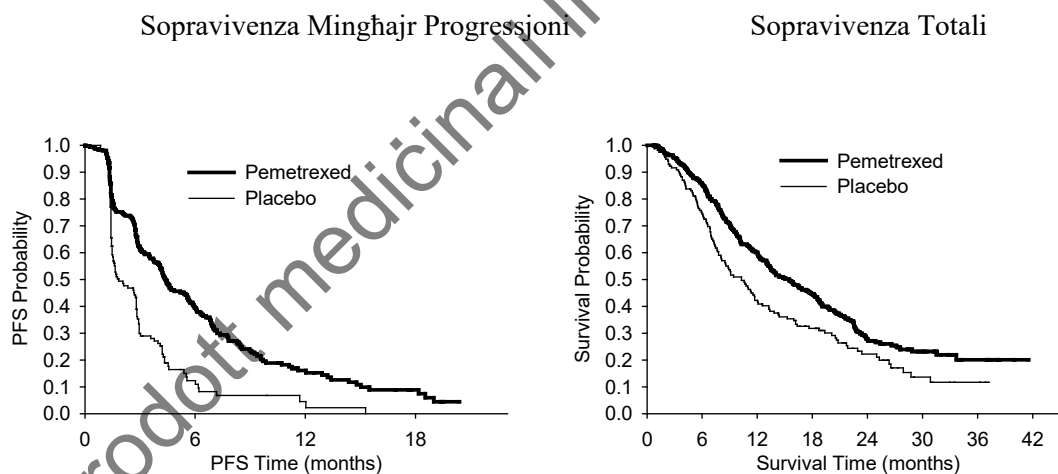
L-istudju lahaq ir-riżultat primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-fergħa ta' pemetrexed fuq dik il-fergħa ta' placebo (n = 581, popolazzjoni analizzata indipendentement; medjan ta' 4.0 xhur u 2.0 xhur, rispettivament) (hazard ratio = 0.60, 95% CI = 0.49-0.73,  $p < 0.00001$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

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

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

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



#### PARAMOUNT

Studju ta' Fażi 3 kkontrollat bil-placebo, double-blind, magħmul f'ħafna ċentri u b'mod arbitrarju (PARAMOUNT), qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' kura ta' tkompliġja ta' manteniment b' pemetrexed flimkien ma' BSC (n=359) ma' dik ta' placebo flimkien ma' BSC (n=180) f'pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u li jkun lokalment avanzat (Stadju IIIB) jew metastatiku (Stadju IV), hliet 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' kura primarja doppja ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Mid-939 pazjent li bdew il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin, 539 pazjent ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jiehdu kura 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 għall-kura inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula



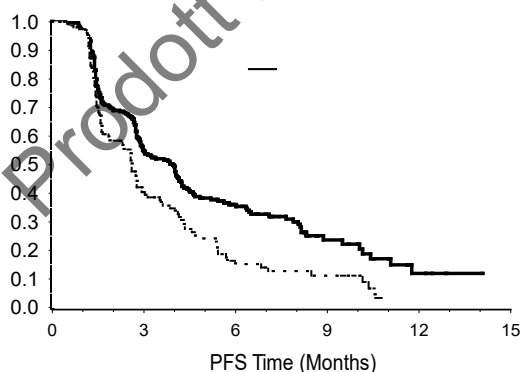
biex jirċievu l-kura ta' manteniment irid ikollhom stat ta' għemil ECOG ta' 0 jew 1. Iż-żmien medjan mill-bidu tal-kura inizjali b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin sal-bidu tal-kura ta' manteniment kien ta' 2.96 ta' xahar kemm fil-fergħa ta' pemetrexed u kemm fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti li ġew magħżula b'mod arbitrarju rċewew il-kura 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 l-kura primarja (inizjali) kienet kompluta. Pazjenti rċewew medjan ta' 4 ċikli ta' kura ta' manteniment b'pemetrexed u 4 ċikli ta' placebo. Total ta' 169 pazjent (47.1%) spiċċaw  $\geq 6$  ċikli ta' kura 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 tal-kura primarja inizjali ta' pemetrexed flimkien ma' cisplatin, il-medjan tal-PFS evalwat mill-investigatur kien ta' 6.9 xhur għall-fergħa ta' pemetrexed u ta' 5.6 ta' xahar għall-fergħa tal-placebo (hazard ratio = 0.59, 95% CI = 0.47-0.74).

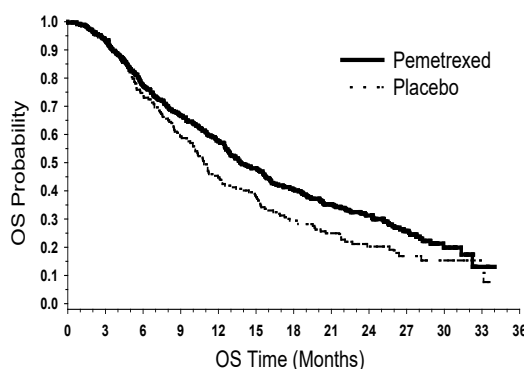
Wara li bdiet il-kura b'pemetrexed flimkien ma' cisplatin (4 ċikli), il-kura b'pemetrexed kienet statistikament superjuri għal placebo għall-OS (medjan 13.9 xhur kontra 11.0 xhur, hazard ratio = 0.78, 95% CI=0.64-0.96,  $p=0.0195$ ). Fil-hin ta' din l-analiżi finali ta' sopravivenza, 28.7% tal-pazjenti kienu ħajjin jew ma baqghux jiġu segwiti fuq il-fergħa ta' pemetrexed kontra 21.7% fuq il-fergħa ta' placebo. Dan l-effett fil-kura b'pemetrexed kien konsistenti internament fis-sottogruppi varji (inkluzi stadju tal-marda, rispons fil-bidu, ECOG PS, stat ta' tipjip, sess, istologija u età) u simili għal dak osservat fl-analiżi mhux aġġustati ta' OS u PFS. Ir-rati ta' sopravivenza għall-ewwel sena u għat-tieni sena għal pazjenti fuq pemetrexed kienu ta' 58% u 32% rispettivament meta mqabbla ma' 45% u 21% għal pazjenti fuq placebo. Mill-bidu tal-kura primarja 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 kura wara l-istudju kien ta' 64.3% għal pemetrexed u 71.7% għal placebo.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhoti ta' pemetrexed bħala medicina 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 mghotija rkuprata mingħajr ebda modifikazzjoni fl-awrina fl-ewwel 24 siegħa minn meta tkun nġatat 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-oġħla konċentrazzjoni fil-plażma ta' Pemetrexed jiżdiedu proporzjonalment mad-doża. Il-farmakokinetiċi ta' pemetrexed huma konsistenti f'diversi ċikli ta' kura.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pemetrexed mhumix influwenzati bl-ġhoti 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 Tagħrif 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 triżulta f'tossicità fis-sistema riproduttiva, kkaratterizzata b'rati mnaqqsa ta' fertilità u atrofija testikulari. Fi studju magħmul f'kelb tar-razza beagle, fejn ġiet mogħtija injezzjoni bolus minn ġol-vini għal 9 xhur, ġie osservat tibdil fit-testikoli (deġenerazzjoni/nekrozi ta' l-epitelju seminiferu). Dan jissuggerixxi li pemetrexed jista' jdgħajjef il-fertilità maskili. Il-fertilità femminili ma ġietx investigata.

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

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

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

### 6.2 Inkompatibbilitajiet

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

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

#### Kunjett mhux miftuh

3 snin

#### Soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni

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

#### Kunjett mhux miftuh

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali

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

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

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

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu li fih 100 mg ta' pemetrexed  
Pakkett b'kunjett wiehed.

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

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-lasktu li fih 500 mg ta' pemetrexed  
Pakkett b'kunjett wiehed.

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

1. Uża teknika aseptika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ghoti ta' l-infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Lilly li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ghoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Pemetrexed Lilly 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Irrikostitwixxi kunjetti ta' 100 mg b'4.2 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/mL (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, li jirriżulta f'soluzzjoni li jkollha 25 mg/mL pemetrexed.

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

Irrikostitwixxi kunjetti ta' 500 mg b'20 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/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 jingħata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġoti u boroż ta' l-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 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-estravażjoni ta' pemetrexed. Ġew irrapportati xi każijiet ta' estravażjoni ta' pemetrexed, li ma ġewx meqjusa bħala serji mill-investigatur. L-estravażjoni għandha tiġi kkontrollata permezz tal-prattika lokali standardizzata kif issir b'sustanzi oħra li mhuwiex visikanti.

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

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

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

EU/1/15/1034/001  
EU/1/15/1034/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Settembru 2015

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL- H RUĠ TAL-LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL- H RUĠ TAL-LOTT**

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

Lilly France  
Zone Industrielle  
2 Rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Franza

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

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

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHD FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tal-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 ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniggar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

### **ANNEX III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

#### **A. TIKKETAR**



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

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett wiehed

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

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

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

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

ċitotossika

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

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

EU/1/15/1034/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN</b><br><b>TIKKETTA TAL-KUNJETT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

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

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

100 mg

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett wiehed

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

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

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

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

ċitotossika

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

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

EU/1/15/1034/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN</b><br><b>TIKKETTA TAL-KUNJETT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Pemetrexed Lilly 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
pemetrexed  
Għall-użu għal ġol-vini.

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA TA'SKADENZA</b> |
|----------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

500 mg

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Pemetrexed Lilly 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Pemetrexed Lilly 500 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

pemetrexed

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar 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 Lilly għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuza Pemetrexed Lilly
3. Kif għandek tuza Pemetrexed Lilly
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Pemetrexed Lilly
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Pemetrexed Lilly u għalxiex jintuza

Pemetrexed Lilly hija medicina li tintuza fil-kura tal-kanċer.

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

Pemetrexed Lilly jintuza wkoll, flimkien ma' cisplatin, fil-kura inizjali ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun f'sadju avanzat.

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

Pemetrexed Lilly jintuza wkoll fil-kura ta' pazjenti b'sadju avanzat tal-kanċer tal-pulmun fejn il-marda nfirxet iżjed wara li tkun intuzat kimoterapija inizjali oħra.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuza Pemetrexed Lilly

##### Tużax Pemetrexed Lilly

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal pemetrexed jew sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk qiegħda tredda', trid twaqqaf it-treddigh waqt il-kura b'Pemetrexed Lilly.
- jekk haadt dan l-aħħar jew dalwaqt ser tiegħu tilqima kontra l-yellow fever.

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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



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

Jekk kellek jew se jkollok kura permezz tar-radjazzjoni, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek għax meta tiegħi Pemetrexed Lilly, kmieni jew tard fil-kura jista' jkollok reazzjoni għar-radjazzjoni.

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

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 Lilly.

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Medicini oħra u Pemetrexed Lilly**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħi xi medicini għall-uġiħ jew għall-infjammazzjoni (nefha), bħal medicini msejja "medicini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi" (NSAIDs), fosthom medicini li jinxtrow mingħajr riċetta tat-tabib (bħal ibuprofen). Hemm ħafna tipi ta' NSAIDs b'tul ta' żmien ta' attività differenti. It-tabib tiegħek jgħidlek liema medicini tista' tiegħi u meta tista' teħodhom skond id-data ta' meta tkun ippjanata l-infużjoni ta' Pemetrexed Lilly u/jew l-istat tal-funzjoni tal-kliwi tiegħek. Jekk għandek xi dubju, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk xi medicini li għandek humiex NSAIDs.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħi jew haċċ dan l-aħħar xi medicini oħra, 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 Lilly għandu jiġi evitat waqt it-tqala. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju potenzjali li tiegħi Pemetrexed Lilly waqt it-tqala. In-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Pemetrexed Lilly.

### **Treddiġh**

Jekk qiegħda tredda', għid lit-tabib tiegħek. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'Pemetrexed Lilly.

### **Fertilità**

L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet matul u sa 6 xhur wara l-kura b'Pemetrexed Lilly u għalhekk għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Pemetrexed Lilly u sa 6 xhur wara. Jekk tixtieq li ssir missier waqt il-kura jew fis-sitt xhur ta' wara li tkun haċċ il-kura, hu parir mingħand it-tabib tiegħek jew l-ispizjar tiegħek. Jista' jkun li tkun trid tiegħi parir dwar il-ħażna ta' sperma qabel ma tibda l-kura.

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

Tista' thossok għajjen b'Pemetrexed Lilly. Oghqod attent meta ssuq jew thaddem magni.

### **Pemetrexed Lilly fih sodium**

Alimta 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

ALIMTA 100 mg fih inqas minn mmol l (23 mg) ta' sodium, jiġifieri tista' tgħid li huwa 'nieqes mis-sodium'.

#### Alimta 500 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

ALIMTA 500 mg fih 54 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali f'melh għat-tisjir/ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 2.7 % tat-teħid massimu fid-dieta rrakkomandat ta' kuljum ta' sodium għal adult.

### **3. Kif għandek tuża Pemetrexed Lilly**

Id-doża ta' Pemetrexed Lilly hi 500 milligramma għal kull metru kwadru ta' l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Jitkejjillek it-tul u jitteħidlek 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 il-kura tista' tiġi ittardjata skond l-ghadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek. Qabel ma' jingħatalek, it-trab ta' Pemetrexed Lilly jiġi mħallat ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL(0.9%) sodium chloride, mill-ispiżjar ta' l-isptar, infermier jew tabib.

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

Meta tuża Pemetrexed Lilly flimkien ma' cisplatin:

It-tabib jew spiżjar ta' l-isptar jaħdem id-doża li għandek b'zonn skond 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 Lilly. 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 l-kura b'Pemetrexed Lilly. Din il-mediċina tingħatalek sabiex titnaqqas il-frekwenza u s-severità ta' reazzjonijiet fil-ġilda li jista' jkollok waqt il-kura 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 tiegħu darba kuljum waqt it-trattament b'Pemetrexed Lilly. Trid tiegħu mill-inqas 5 doži matul is-sebat ijiem ta' qabel l-ewwel doża ta' Pemetrexed Lilly. Trid tkompli tiegħu folic acid għal 21 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Pemetrexed Lilly. Tingħatalek ukoll injezzjoni ta' vitamina B<sub>12</sub> (1000 microgramma) fil-ġimgħa ta' qabel li tingħata Pemetrexed Lilly u mbagħad madwar kull 9 ġimgħat (li jikkorrispondu għal 3 korsijiet ta' kura b'Pemetrexed Lilly). Il-vitamina B<sub>12</sub> u folic acid jingħatawlek sabiex jitnaqqsu l-effetti tossiċi possibbli tal-kura kontra l-kanċer.

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

Għandek minnufih tgħid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi 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-demm inqas min-normal, li huwa komuni ħafna). L-infezzjoni (sepsis) tista' tkun serja u tista' twassal għall-mewt.

- Jekk tibda thoss uġiġh f'sidrek (komuni) jew ikollok il-qalb tħabbat b'rata mgħaġġla (mhux komuni).
- Jekk thoss uġiġh, ħmura, nefha jew ġrieħi f'halqek (komuni ħafna).
- Reazzjoni allergika: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni ħafna) / sensazzjoni ta' ħruq jew tingiż (komuni), jew deni (komuni). B'mod rari, ir-reazzjonijiet tal-ġilda jistgħu jkunu serji u jwasslu għall-mewt. Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek jekk ikollok raxx sever jew ħakk jew jkollok ħafna nfafet (Is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew Toxic epidermal necrolysis).
- Jekk thossok għajjen, thossok li ġej xi hass ħazin, tispicċa bla nifs faċilment, jew jekk tidher pallidu (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal, li huwa komuni ħafna).
- Jekk ikollok telf ta' demm mill-ħanek, mill-immieħer jew mill-ħalq jew telf ta' demm li ma jistax jieqaf, awrina li għandha kulur ħamrani jew jagħti fir-roża, ikollok tbenġil li mhux mistenni (peress li jista' jkollok inqas plejtlits fid-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 ħaġġa demm fis-sistema vaskulari tal-pulmun)

Effetti sekondarji ta' Peremetrexed Lilly jistgħu jinkludu:

*Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn pazjent 1 minn kull 10)*

Infezzjoni

Faringite (ġrieħmejn juġġu)

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

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm

Livell baxx ta' emoglobina

Uġiġh, ħmura, nefha u ġrieħi f'halqek

Nuqqas ta' aptit

Rimettar

Dijarea

Dardir

Raxx fil-ġilda

Ġilda li twaqqaq l-qxur

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

Telqa (Għeja)

*Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)*

Infezzjoni fid-demm

Deni b'ammont baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellula bajda fid-demm)

Għadd baxx ta' plejtlits

Reazzjoni allergika

Telf ta' fluwidi mill-ġisem

Tibdil fit-togħma

Ħsara fin-nervituri motorji li tista' tikkawża dgħujfija tal-muskoli u atrofija (thassir) l-aktar fid-dirgħajn u fir-riglejn

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

Sturdament

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

Indiġestjoni

Stitikezza

Uġiġh addominali  
 Fwied: zieda fil-kimiċi fid-demmm magħmula mill-fwied  
 Żieda fil-pigmentazzjoni tal-ġilda  
 Hakk fil-ġilda  
 Raxx mal-ġisem fejn kull marka tidher bħal ċirku aħmar  
 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-dirġajn u fir-riglejn  
 Sadd ta' wahda mill-arterji pulmonarji fil-pulmuni tiegħek  
 Infjammazzjoni u formazzjoni ta' qoxra fil-membrana li tiksi l-pulmuni bi problemi biex tiegħu 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  
 Hmura fil-ġilda  
 Raxx fil-ġilda li tiżviluppa f' post fejn preċedement 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-hajja)  
 Nekrolizi epidermali tossika (tip ta' reazzjoni severa fil-ġilda li tista' tkun ta' theddida għall-hajja)  
 Disturb awtoimmuni li jirriżulta f' raxx fil-ġilda u nfafet fuq ir-riglejn, id-dirġajn u l-addome  
 Infjammazzjoni tal-ġilda kkaratterizzata mill-presenza ta' bullae mimlijin b'fluwidu  
 Fragilità tal-ġilda, nfafet u ulċerazzjonijiet u l-ġilda trabbi qoxra  
 Hmura, uġiġh u nefħa l-aktar tar-riglejn  
 Infjammazzjoni tal-ġilda u tax-xaham ta' taħt il-ġilda (pseudocellulite)  
 Infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)  
 Il-ġilda tinfjamma, ikun hemm il-hakk, tiħmar, tinqasam u tihrax  
 Ponot li jhokku b' mod intensiv

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

Tip ta' dijabete fejn il-kawża prinċipali tkun patoloġija tal-kliewi

Disturb tal-kliewi li tinvolvi l-mewt taċ-ċelluli epitiljali tat-tubuli li jiformaw it-tubuli renali

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

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

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

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

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

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

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

Soluzzjonijiet Rikostitwiti u ta' Infużjoni : Il-prodott għandu jintuża immedjatament. Meta ppreparati kif suppost, l-istabbiltà kimika u fiżika ta' waqt l-użu, tas-soluzzjonijiet rikostitwiti u ta' infużjoni ta' pemtrexed, ġiet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' frigg.

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

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

### **X'fih Pemtrexed Lilly**

Is-sustanza attiva hi pemtrexed.

Pemtrexed Lilly 100 mg: Kull kunjett fih 100 milligramm ta' pemtrexed (bħala pemtrexed disodium)

Pemtrexed Lilly 500 mg: Kull kunjett fih 500 milligramm ta' pemtrexed (bħala pemtrexed disodium)

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 25 mg/mL ta' pemtrexed. Qabel ma tingħata, ikun hemm bżonn ta' iżjed dilwizzjoni mill-persuna inkarigata li tipprovi l-kura.

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), hydrochloric acid u sodium hydroxide (ara sezzjoni 2 "Pemtrexed Lilly fih sodium").

### **Kif jidher Pemtrexed Lilly u l-kontenut tal-pakkett**

Pemtrexed Lilly huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni go f'kunjett. Huwa trab lajofilizzat bejn abjad u isfar ċar jew isfar ħadrani.

Huwa disponibbli f'pakketti ta' kunjett 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-suq**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

**Manifattur**

Lilly France S.A.S.  
Rue du Colonel Lilly  
F-67640  
Fegersheim  
Franza

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

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Magyarország**

Lilly Hungaria Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91-663 50 00

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 440 33 00

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 800  
0

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 6 7364000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' XX/SSSS**

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

<-----  
It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġar u rimi

1. Uża teknika aseptika matul ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' pemetrexed għall-ġhoti ta' l-infużjoni fil-vini.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Pemetrexed Lilly li hemm bżonn. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' pemetrexed sabiex jiffaċilita l-ġhoti ta' l-ammont miktub fuq it-tikketta.
3. Pemetrexed Lilly 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 Lilly 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 mehtieġ iżjed dilwizzjoni**

4. Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita ta' pemetrexed mid jerga' jiġi dilwit sa 100 mL b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, mingħajr preservattiv, u jinghata bħala infużjoni fil-vini għal 10 minuti.
5. Soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' pemetrexed ippreparati kif indikat hawn fuq huma kompatibbli ma' settijiet għall-ġhoti u boroż ta' l-infużjoni miksija bil-polyvinyl chloride u polyolefin. Pemetrexed mhuwiex kompatibbli ma' diljuwenti li fihom il-kalcju, inkluzi l-injezzjoni ta' lactated Ringer u l-injezzjoni ta' Ringer.
6. Qabel ma jinghataw, 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 f'dal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

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