



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

**UPUTSTVO ZA LEK**

**Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 500 mg**  
**Pakovanje: bočica staklena, 1 x 500 mg**

Proizvođač: **LILLY FRANCE**

Adresa: **2 Rue du Colonel Lilly, Zone Industrielle, Fegersheim, Francuska**  
**PREDSTAVNIŠTVO ELI LILLY (SUISSE) SA, BEOGRAD (NOVI**

Podnosilac zahteva: **BEOGRAD),**

Adresa: **Vladimira Popovića 38 -40, Beograd**

**Alimta<sup>®</sup>, 500mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju**

**INN: pemetreksed**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Alimta i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Alimta
3. Kako se upotrebljava lek Alimta
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Alimta
6. Dodatne informacije

## 1. ŠTA JE LEK ALIMTA I ČEMU JE NAMENJEN

Alimta je lek koji se koristi u terapiji karcinoma.

Alimta se primenjuje u kombinaciji sa cisplatinom, još jednim antikancerskim lekom, za lečenje malignog mezotelioma pleure, oblika raka koji zahvata plućnu maramicu i daje se pacijentima koji prethodno nisu primali hemioterapiju.

Alimta se takođe primenjuje u kombinaciji sa cisplatinom kao inicijalna terapija kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom pluća.

Alimta Vam se može propisati ako imate karcinom pluća u uznapredovaloj fazi i ako je Vaša bolest reagovala na lečenje ili ostala uglavnom nepromenjena nakon početne hemioterapije.

Alimta se takođe primenjuje kod pacijenata sa uznapredovalim rakom pluća kod kojih je bolest napredovala nakon primene neke druge početne hemioterapije.

## 2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK ALIMTA

### Lek Alimta ne smete koristiti:

- Ako ste **alergični (preosetljivi) na pemetreksed ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav** ovog leka (koje su navedene u odeljku 6).
- Ako dojite dete; morate prekinuti dojenje tokom terapije lekom Alimta.
- Ako ste nedavno primili ili ćete uskoro primiti vakcinu protiv žute groznice.

### **Kada uzimate lek Alimta, posebno vodite računa:**

#### Razgovarajte sa svojim lekarom pre primene leka Alimta:

Ako trenutno imate ili ste prethodno imali probleme sa bubrezima, možda nećete smeti da primite lek Alimta. Pre svake infuzije uzeće Vam uzorak krvi da bi se proverilo da li su Vam funkcije bubrega i jetre dovoljno očuvane i da se proveriti imate li dovoljno krvnih ćelija, kako bi mogli da primite lek Alimta. Vaš lekar može da odluči da promeni dozu ili odloži primenu terapije u zavisnosti od Vašeg opšteg stanja i u slučaju da je broj krvnih ćelija suviše nizak. Ako primete i cisplatin, Vaš lekar će se pobrinuti da dobijate dovoljno tečnosti i da pre i posle primene cisplatina dobijete odgovarajuće lekove za sprečavanje povraćanja.

Ako ste prethodno primali ili ćete primiti terapiju zračenjem, obavezno o tome obavestite lekara, jer se uz primenu leka Alimta mogu pojaviti rane ili kasne reakcije na zračenje.

Ako ste nedavno vakcinisani, obavezno o tome obavestite lekara, jer to može izazvati štetne efekte uz primenu leka Alimta.

Ako bolujete ili ste ranije bolovali od srčane bolesti.

Ukoliko Vam se u predelu pluća nakuplja tečnost, Vaš lekar može odlučiti da, pre primene leka Alimta, odstrani tu tečnost.

### **Deca i adolescenti**

Primena leka Alimta kod pedijatrijske populacije nije opravdana.

### **Primena drugih lekova**

Obavestite Vašeg lekara ako uzimate lekove protiv bolova ili zapaljenja (otoka), poput lekova poznatih pod

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

zajedničkim imenom „nesteroidni antiinflamatorni lekovi“ (NSAIL), uključujući lekove koji se kupuju bez lekarskog recepta (npr. ibuprofen). Postoje brojne vrste nesteroidnih antiinflamatornih lekova iz grupe NSAIL, sa različitim trajanjem delovanja. U zavisnosti od planiranog datuma primene infuzije leka Alimta i/ili funkcije Vaših bubrega, lekar Vam mora reći koje lekove i kada smete da uzimate. Ukoliko niste sigurni, potražite savet od Vašeg lekara ili farmaceuta da li je neki od lekova koji uzimate iz ove grupe (NSAIL).

Obavezno recite svom lekaru ili bolničkom farmaceutu ako uzimate ili ste nedavno uzimali druge lekove, uključujući i lekove koji se kupuju bez recepta.

## **Primena leka Alimta u periodu trudnoće i dojenja**

### **Trudnoća**

Ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom. Primenu leka Alimta u toku trudnoće treba izbegavati. Lekar će sa Vama razgovarati o mogućem potencijalnom riziku primene leka Alimta tokom trudnoće. Žene moraju koristiti efikasna kontraceptivna sredstva tokom terapijske primene leka Alimta.

### **Dojenje**

Ukoliko dojite, to obavezno kažite Vašem lekaru.  
U toku terapije lekom Alimta dojenje se mora prekinuti.

### **Fertilitet**

Muškarcima se savetuje da dok su na terapiji lekom Alimta i do 6 meseci nakon završetka lečenja ne planiraju potomstvo. Zbog toga je neophodno primenjivati efikasnu kontracepciju tokom lečenja lekom Alimta i do 6 meseci nakon završetka ovog lečenja. Ukoliko ipak želite začeti dete tokom lečenja ili unutar 6 meseci nakon završetka lečenja, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom. Možete potražiti savet o deponovanju sperme pre početka lečenja.

## **Uticaj leka Alimta na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama**

Lek Alimta može da izazove osećaj umora. Budite oprezni kada upravljate vozilom ili rukujete mašinama.

### **Važne informacije o nekim sastojcima leka Alimta**

Alimta 500mg sadrži približno 54 mg natrijuma po bočici.

Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

## **3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK ALIMTA**

Preporučena doza leka Alimta je 500 miligrama po svakom kvadratnom metru površine Vašeg tela. Površina tela izračunava se prema Vašoj izmerenoj visini i telesnoj masi. Lekar će na osnovu površine Vašeg tela odrediti odgovarajuću dozu za Vas. Doza se može prilagoditi ili se primena terapije može odložiti u zavisnosti od vaše krvne slike i opšteg stanja. Pre primene leka Alimta, bolnički farmaceut, medicinska sestra ili lekar će rastvoriti Alimta prašak sa rastvorom natrijum-hlorida za injekciju od 9 mg/mL (0,9%).

Lek Alimta ćete uvek primiti putem infuzije u jednu od vena. Infuzija će trajati približno 10 minuta.

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

### **Kad se Alimta koristi u kombinaciji sa cisplatinom**

Dozu koja Vam je potrebna izračunaće lekar ili bolnički farmaceut na osnovu Vaše visine i telesne mase. Cisplatin se takođe primenjuje infuzijom u jednu od vena i daje se približno 30 minuta nakon završetka infuzije leka Alimta. Infuzija cisplatina traje približno 2 sata.

Uobičajeno je, da infuziju primite jednom u 3 nedelje.

#### Dodatni lekovi:

*Kortikosteroidi:* lekar će Vam propisati tablete kortikosteroida (ekvivalentne dozi deksametazona od 4 mg dvaput dnevno) koje ćete morati da uzmete dan pre, na sam dan i dan posle primene leka Alimta. Taj lek se daje da bi se smanjila učestalost i težina kožnih reakcija koje se mogu javiti u toku antikancerske terapije.

*Vitaminski dodaci ishrani:* lekar će Vam propisati tablete folne kiseline (vitamin) ili multivitaminski preparat koji sadrži folnu kiselinu (350 do 1000 mikrograma), koji morate uzimati jednom dnevno dok primete lek Alimta. Morate uzeti najmanje 5 doza tokom 7 dana, pre prve doze leka Alimta. Morate nastaviti sa uzimanjem folne kiseline još najmanje 21 dan nakon što ste dobili poslednju dozu leka Alimta. Dobićete, takođe, i injekciju vitamina B<sub>12</sub> (1000 mikrograma) u toku nedelje pre primene leka Alimta, a zatim otprilike približno svakih 9. nedelja (odnosno na svaka 3 ciklusa primene leka Alimta). Vitamin B<sub>12</sub> i folna kiselina daju se kako bi se smanjili mogući toksični efekti antikancerske terapije.

Ukoliko imate dodatnih pitanja u vezi sa primenom ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

### **Ako ste uzeli više leka Alimta nego što je trebalo**

Malo je verovatno da će Vam lekar ili medicinska sestra dati više leka nego što je potrebno. Vaš lekar i medicinska sestra će pratiti tok terapije i proveravati lek koji Vam se daje. Ukoliko niste sigurni i imate nekih nedoumica oko terapije, obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri za sva dodatna pitanja.

### **Ako ste zaboravili da uzmete lek Alimta**

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno dobijete lek, tako da nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri, ako mislite da su zaboravili da Vam daju propisanu dozu leka.

### **Ako naglo prestanete da uzimate lek Alimta**

O dužini trajanja terapije odlučuje Vaš lekar, Ukoliko imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru.

## **4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može uzrokovati neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih.

Morate se odmah javiti svom lekaru ukoliko primetite bilo koju od sledećih pojava:

- Groznicu ili infekciju (često): ukoliko imate temperaturu 38°C ili više, ako se znojite ili imate neke druge znake infekcije (jer broj belih krvnih zrnaca može biti niži od normalnog, što je veoma česta pojava). Infekcija (sepsa) može biti ozbiljna i potencijalno smrtonosna.
- Ako počnete da osećate bol u grudima (često) ili ubrzan rad srca (povremeno).
- Ako imate bolove, crvenilo, otok ili ranice u ustima (veoma često).

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

- Alergijska reakcija: ako se javi osip po koži (veoma često)/osećaj peckanja ili žarenja (često) ili groznica (često). Kožne reakcije u retkim slučajevima mogu biti ozbiljne i dovesti do smrti. Obratite se lekaru ukoliko Vam se pojavi ozbiljan osip po koži, svrab ili plikovi na koži (*Stevens-Johnson Syndrome* ili toksična epidermalna nekroliza).
- Ako osetite umor, nesvesticu, nedostatak vazduha ili ste bleđi (možda imate manje hemoglobina nego što je normalno, što je veoma česta pojava).
- Ako imate krvarenje iz desni, nosa ili usta ili bilo kakvo krvarenje koje ne prestaje, ako Vam je urin crvenkaste ili ružičaste boje, ako Vam se pojave neočekivane modrice (možda je broj trombocita manji od normalnog, što je veoma česta pojava).
- Ukoliko osetite iznenadni nedostatak vazduha, jak bol u grudima ili iskašljavate krv (manje često) (može ukazivati na krvni ugrušak u krvnim sudovima pluća).

Učestalost pojave neželjenih dejstava je definisana kao:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek);

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek);

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek);

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek).

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek)

Sledeća neželjena dejstva se mogu javiti tokom terapije pemetreksedom:

Veoma česta neželjena dejstva:

Nizak broj belih krvnih zrnca

Nizak nivo hemoglobina (anemija)

Nizak broj krvnih pločica

Proliv

Povraćanje

Bol, crvenilo, otok ili ranice u ustima

Mučnina

Gubitak apetita

Malaksalost (umor)

Osip po koži

Gubitak kose

Zatvor

Gubitak osećaja

Bubrezi: poremećeni rezultati analiza iz krvi

Česta neželjena dejstva

Alergijska reakcija: osip po koži/osećaj peckanja ili žarenja

Infekcija, uključujući sepsu

Groznica

Dehidracija

Otkazivanje bubrega (bubrežna insuficijencija)

Iritacija kože i svrab

Bol u grudima

Slabost mišića

Konjunktivitis (zapaljenje oka)

Stomačne tegobe

---

Bol u trbuhu  
Promena osećaja čula ukusa  
Jetra: poremećeni rezultati analiza iz krvi  
Suženje očiju

Povremena neželjena dejstva

Akutna bubrežna slabost (bubrežna insuficijencija).

Ubrzan srčani rad.

Zapaljenje sluzokože jednjaka primećeno je pri primeni leka Alimta zajedno sa terapijom zračenjem.

Kolitis (zapaljenje sluzokože debelog creva koje može biti praćeno krvarenjem iz creva ili završnog dela debelog creva-rektuma).

Intersticijalni pneumonitis (stvaranje ožiljaka na alveolama u plućima).

Edem (višak tečnosti u telesnom tkivu koji dovodi do pojave otoka).

Neki pacijenti su doživeli srčani udar, moždani udar ili „mali moždani udar“ pri primeni leka Alimta, obično u kombinaciji sa nekim drugim antikancerskim lekom.

Pancitopenija-udruženo nizak broj belih krvnih zrnaca, crvenih krvnih zrnaca i krvnih pločica.

Radijacijski pneumonitis (stvaranje ožiljaka na alveolama u plućima povezano sa terapijom zračenjem) može se javiti kod pacijenata koji su zraćeni pre, tokom ili nakon lećenja lekom Alimta.

Prijavljeni su bol u rukama i nogama, snižena temperatura i promene boje.

Krvni ugrušci u krvnim sudovima u plućima (plućna embolija).

Retka neželjena dejstva

Radijacijski „recall“ dermatitis (osip po koži nalik teškim opekotinama od sunca) koji se može pojaviti na koži prethodno izloženoj zraćenju, i to u vremenu od nekoliko dana do nekoliko godina posle zraćenja.

Bulozna stanja (bolesti kože kod kojih se stvaraju mehurići na koži)-uključujući *Stevens-Johnson Syndrome* i toksićnu epidermalnu nekrolizu.

Imunski posredovana hemolitićka anemija (anemija koja nastaje kao posledica razaranja crvenih krvnih zrnaca).

Hepatitis (zapaljenje jetre).

Anafilaktićki šok (teška alergijska reakcija).

Može se dogoditi da se javi bilo koji od navedenih simptoma i/ili stanja. Morate što pre obavestiti Vašeg lekara, ukoliko primetite bilo koje od navedenih neželjenih dejstava.

Ukoliko ste zabrinuti zbog neželjenih efekata, razgovarajte sa Vašim lekarom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 5. KAKO ČUVATI LEK ALIMTA

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

### **Rok upotrebe**

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine

Ovaj lek se ne sme koristiti posle isteka roka trajanja označenog na pakovanju.

Rok upotrebe pripremljenog rastvora i rastvora za infuziju: lek se mora odmah upotrebiti. Kada se pripreme prema uputstvima, pripremljeni rastvor pemetrekseda i rastvor pemetrekseda za infuziju su fizički i hemijski stabilni 24 sata ako se čuvaju u frižideru (2°C do 8°C).

### **Čuvanje**

Uslovi čuvanja neotvorenog leka: čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaženja pogledati odeljak „Rok upotrebe“.

Lek je isključivo za jednokratnu primenu. Neiskorišćeni rastvor se mora odbaciti u skladu sa lokalnim propisima.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### **Šta sadrži lek Alimta**

Aktivna supstanca je pemetreksed.

Jedna bočica leka Alimta sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetreksed-dinatrijum, heptahidrata).

Posle pripreme, rastvor sadrži 25 mg/mL pemetrekseda. Zdravstveni radnik mora dodatno da razblaži rastvor pre primene.

Pomoćne supstance: manitol, hlorovodonična kiselina i natrijum-hidroksid.

### **Kako izgleda lek Alimta i sadržaj pakovanja**

Alimta je prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Beli do slabožut ili zeleno žut prašak.

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica hidrolitičke otpornosti I, gumeni čep i aluminijumski zatvarač. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

### **Nosilac dozvole i Proizvođač**

Proizvođač:

LILLY FRANCE , 2 Rue du Colonel Lilly, Zone Industrielle, Fegersheim, Francuska

Nosilac dozvole za stavljanje u promet:

PREDSTAVNIŠTVO ELI LILLY (SUISSE) SA, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD), Vladimira Popovića 38 -40,

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

---

Beograd

**Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Septembar, 2016.

**Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

**Broj i datum dozvole:**

Alimta, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

Broj dozvole:

515-01-00427-16-001 od 23.09.2016.god.

---

*Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim radnicima*

Terapijske indikacije

Maligni mezoteliom pleure

Lek Alimta je u kombinaciji sa cisplatinom indikovano za lečenje pacijenata sa inoperabilnim malignim mezoteliomom pleure, koji ranije nisu primili hemioterapiju.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Alimta je u kombinaciji sa cisplatinom indikovana kao prva terapijska linija kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća ukoliko nije predominantno prisutna skvamozna ćelijska histologija (videti odeljak Farmakodinamski podaci).

Lek Alimta je indikovano kao monoterapija za terapiju održavanja kod lokalno uznapredovalog ili metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća, koji nije predominantno skvamozne ćelijske histologije kod pacijenata kod kojih bolest nije napredovala odmah nakon završene hemioterapije na bazi preparata platine (videti odeljak Farmakodinamski podaci).

Lek Alimta je indikovano u obliku monoterapije kao druga terapijska linija za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća ukoliko nije predominantno skvamozne ćelijske histologije (videti odeljak Farmakodinamski podaci).

Doziranje i način primene

Doziranje

Primena leka Alimta mora da se odvija samo pod nadzorom lekara koji je obučeno za primenu antitumorske hemioterapije.

Alimta u kombinaciji sa cisplatinom

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

Preporučena doza leka Alimta je  $500 \text{ mg/m}^2$  površine tela, primenjena u obliku intravenske infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je  $75 \text{ mg/m}^2$  površine tela, primenjena infuzijom u trajanju od 2 sata, približno 30 minuta po završetku infuzije pemetrekseda, prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Pacijentu se mora dati odgovarajuća antiemetička terapija i obezbediti odgovarajuća hidratacija pre i/ili posle primene cisplatina (specifične preporuke i uputstvo za doziranje cisplatina videti u Sažetku karakteristika leka za cisplatin).

#### Alimta kao pojedinačna terapija

Za lečenje pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća nakon prethodno sprovedene hemioterapije, preporučena doza leka Alimta je  $500 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, primenjena u obliku intravenske infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta, prvog dana svakog 21-dnevnog terapijskog ciklusa.

#### Režim premedikacije

Da bi se smanjila učestalost i težina kožnih reakcija, dan pre primene leka, na sam dan primene infuzije i dan posle infuzije pacijentu treba dati kortikosteroid. Doza kortikosteroida treba da je ekvivalentna dozi od 4 mg deksametazona, primenjena oralno dva puta na dan (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pacijenti lečeni sa pemetreksedom moraju, u cilju smanjenja toksičnosti, da primaju dopunsku terapiju vitaminima (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Pacijenti moraju svakodnevno da uzimaju folnu kiselinu ili multivitaminski preparat koji sadrži folnu kiselinu (350 do 1000 mikrograma). U periodu od sedam dana pre prve doze pemetrekseda, pacijent mora uzeti najmanje 5 doza folne kiseline, a uzimanje folne kiseline mora da se nastavi tokom celokupnog trajanja terapije, kao i 21 dan nakon poslednje primljene doze pemetrekseda. U periodu od nedelju dana pre prve doze pemetrekseda, pacijenti moraju, takođe, da prime intramuskularnu injekciju vitamina B<sub>12</sub> (1000 mikrograma), a potom po jednu i.m. injekciju na svaka tri terapijska ciklusa. Sve kasnije injekcije vitamina B<sub>12</sub> mogu se davati istog dana kad i infuzija pemetrekseda.

#### Praćenje

Kod pacijenata koji primaju pemetreksed pre svake doze treba proveriti kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu leukocitarnu formulu i broj trombocita. Pre svake primene hemioterapije moraju se obavezno prikupiti rezultati analize krvi, radi procene funkcije bubrega i jetre. Pre početka svakog hemioterapijskog ciklusa pacijenti moraju da imaju sledeće vrednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ANC) mora da bude  $\geq 1500$  ćelija/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita mora da bude  $\geq 100000$  ćelija/mm<sup>3</sup>. Klirens kreatinina mora da bude  $\geq 45$  mL/min.

Vrednost ukupnog bilirubina mora da bude  $\leq 1,5$  puta iznad gornje granice normalnih vrednosti. Vrednosti alkalne fosfataze (AP), aspartat aminotransferaze (AST ili SGOT) i alanin aminotransferaze (ALT ili SGPT) moraju da budu  $\leq 3$  puta iznad gornje granice normalnih vrednosti. Vrednosti alkalne fosfataze, AST i ALT od  $\leq 5$  puta iznad gornje granice normale smatraju se prihvatljivim ako je tumorom zahvaćena i jetra.

#### Prilagodavanje doze

Prilagodavanje doze na početku svakog narednog ciklusa treba da se vrši na osnovu najnižih hematoloških vrednosti ili na osnovu maksimalne nehematološke toksičnosti u prethodnom ciklusu hemioterapije. Terapija se može odložiti da bi se ostavilo dovoljno vremena za oporavak pacijenta. Po oporavku, pacijente treba ponovo uključiti u terapiju, prema smernicama prikazanim u tabelama 1, 2 i 3, koje važe za primenu leka Alimta u monoterapiji ili u kombinaciji sa cisplatinom.

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

**Tabela 1:**  
**Tabela za modifikovanje doze leka Alimta (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost**

|  |   |
|--|---|
| Najmanji ANC < 500/mm <sup>3</sup> i najmanji broj trombocita ≥ 50000/mm <sup>3</sup>                    | 75% prethodne doze (i Alimta i cisplatin) |
| Najmanji broj trombocita < 50000/mm <sup>3</sup> nezavisno od najmanjeg ANC                              | 75% prethodne doze (i Alimta i cisplatin) |
| Najmanji broj trombocita < 50000/mm <sup>3</sup> sa krvarenjem <sup>a</sup> , nezavisno od najmanjeg ANC | 50% prethodne doze (i Alimta i cisplatin) |

- a. Ovi kriterijumi odgovaraju definiciji krvarenja stepena ≥ 2. prema Opštim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998)

Ako se kod pacijenata razvije nehematološka toksičnost koja je ≥ 3. stepena (s izuzetkom neurotoksičnosti), primenu leka Alimta treba obustaviti dok se vrednosti ne vrate na nivo pre početka terapije ili niži. Nakon toga terapiju treba nastaviti prema smernicama iz tabele 2.

**Tabeta 2:**  
**Tabela za modifikovanje doze leka Alimta (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost<sup>a,b</sup>**

|   | Doza leka Alimta (mg/m <sup>2</sup> ) | Doza cisplatina (mg/m <sup>2</sup> ) |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Sve toksičnosti 3. ili 4. stepena, izuzev mukozitisa  | 75% prethodne doze                    | 75% prethodne doze                   |
| Svaka dijareja koja zahteva hospitalizaciju (nezavisno od stepena) ili dijareja 3. ili 4. stepena | 75% prethodne doze                    | 75% prethodne doze                   |
| Mukozitis 3. ili 4. stepena   | 50% prethodne doze                    | 100%                                 |

- a. Opšti kriterijumi toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)  
b. Izuzev neurotoksičnosti

U tabeli 3. date su preporuke za prilagođavanje doze leka Alimta i cisplatina u slučaju neurotoksičnosti. Ukoliko se registruje neurotoksičnost 3. ili 4. stepena, terapija se mora prekinuti.

**Tabela 3:**  
**Tabela za modifikovanje doze leka Alimta (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina – neurotoksičnost**

| Stepen po CTC <sup>a</sup> | Doza leka Alimta (mg/m <sup>2</sup> ) | Doza cisplatina (mg/m <sup>2</sup> ) |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 0-1                        | 100% prethodne doze                   | 100% prethodne doze                  |
| 2                          | 100% prethodne doze                   | 50% prethodne doze                   |

- a. Opšti kriterijumi toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (CTC v2.0; NCI 1998)

Terapija lekom Alimta se mora prekinuti ukoliko se kod pacijenta ispolji bilo kakva hematološka ili nehematološka toksičnost 3. ili 4. stepena posle 2 smanjenja doze, ili odmah kada se uoči neurotoksičnost 3. ili 4. stepena.

#### *Starije osobe*

Klinička ispitivanja nisu ukazala na to da je kod pacijenata starijih od 65 godina rizik za pojavu neželjenih događaja povećan u odnosu na pacijente mlađe od 65 godina. Nisu potrebne redukcije doza osim onih koje se preporučuju za sve pacijente.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nije relevantna primena leka Alimta kod pedijatrijske populacije sa malignim mezoteliomom pleure i nemikrocelularnim karcinomom pluća.

#### *Pacijenti sa oštećenjem bubrega*

(Klirens izračunat standardnom *Cockcroft-Gault*-ovom formulom ili merenjem brzine glomerularne filtracije serumskog klirensa Tc99m-DPTA): Pemetreksed se prvenstveno eliminiše putem bubrega u nepromenjenom obliku. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $\geq 45$  mL/min nije bilo potrebno posebno podešavanje doze, osim navedenog u preporukama koje se odnose na sve pacijente. O primeni pemetrekseda kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 45 mL/min nema dovoljno podataka; stoga se primena pemetrekseda kod ovih pacijenata ne preporučuje (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

#### *Pacijenti sa oštećenjem jetre*

Nije utvrđen odnos između vrednosti AST (SGOT), ALT (SGPT) ili ukupnog bilirubina i farmakokinetike pemetrekseda. Međutim, nisu posebno ispitivani pacijenti sa oštećenjem jetre kod kojih je vrednost bilirubina bila  $> 1,5$  puta od gornje granice normalne vrednosti i/ili vrednost aminotransferaze  $> 3,0$  puta od gornje granice normale (bez metastaza u jetri) ili  $> 5,0$  puta iznad gornje granice normale (uz metastaze u jetri).

#### Način primene:

Za mere predostrožnosti koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka Alimta, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka.

Lek Alimta se mora primenjivati putem intravenske infuzije tokom najkraće 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za instrukcije o rekonstituciji i razblaživanju leka Alimta pre primene, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka.

#### Kontraindikacije

Preosetljivost na pemetreksed ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Dojenje (videti odeljak Primena u toku trudnoće i dojenja).

Istovremena primena vakcine protiv žute groznice (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

#### Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pemetreksed može da suprimira funkciju koštane srži što se manifestuje neutopenijom, trombocitopenijom i anemijom (ili pancitopenijom) (videti odeljak 4.8). Mijelosupresija predstavlja toksičnost koja obično ograničava dozu. U toku terapije pemetreksedom, pacijente treba pažljivo pratiti na mijelosupresiju, a pemetreksed se ne sme davati pacijentima dok se apsolutni broj neutrofila (ANC) ne vrati na nivo  $\geq 1500$  ćelija/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita na  $\geq 100000$  ćelija/mm<sup>3</sup>. Redukcije doze u narednim ciklusima zasnivaju se na najnižim vrednostima ANC, broju trombocita i najvećoj nehematološkoj toksičnosti iz prethodnog ciklusa (videti odeljak Doziranje i način primene).

Prijavljeno je manje toksičnosti i manji broj hematoloških i nehematoloških toksičnih pojava stepena 3/4, poput neutropenije, febrilne neutropenije i infekcije sa neutropenijom stepena 3/4, ako je sprovedena preterapijska primena folne kiseline i vitamina B<sub>12</sub>. Stoga svim pacijentima na terapiji pemetreksedom mora biti propisana folna kiselina i vitamin B<sub>12</sub> kao profilaktička mera u cilju redukovanja toksičnosti terapije (videti odeljak Doziranje i način primene).

Kod pacijenata koji pre terapije nisu primali kortikosteroid prijavljene su kožne reakcije. Prethodna terapija deksametazonom (ili ekvivalentnim lekom) može da doprinese smanjenju učestalosti i težine kožnih reakcija (videti odeljak Doziranje i način primene).

S obzirom na to da je nedovoljan broj pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 45 mL/min obuhvaćen kliničkim ispitivanjima, primena pemetrekseda kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 45 mL/min se ne preporučuje (videti odeljak Doziranje i način primene).

Pacijenti sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 45-79 mL/min) treba da izbegavaju uzimanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kao što su ibuprofen i acetilsalicilna kiselina (>1,3 g dnevno) 2 dana pre, na sam dan i tokom 2 dana nakon primene pemetrekseda (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega kod kojih je potrebno sprovesti terapiju pemetreksedom, treba prekinuti primenu NSAIL sa dugim poluvremenom eliminacije najmanje 5 dana pre, na sam dan i bar 2 dana posle primene pemetrekseda (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Ozbiljne bubrežne promene, uključujući akutno oštećenje bubrega, prijavljivane su kada je pemetreksed primenjivan sam ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima. Mnogi pacijenti kod kojih se ovo javilo imali su postojeće faktore rizika za razvoj bubrežnih komplikacija uključujući dehidrataciju, postojeću hipertenziju ili dijabetes.

Nije sasvim jasno kako na pemetreksed utiče pojava tečnosti u „trećem prostoru“, kao što su pleuralna efuzija ili ascites. Studija faze 2 sa pemetreksedom kod 31 pacijanta sa solidnim tumorom i stabilnim volumenom tečnosti u „trećem prostoru“ nije pokazala razliku ravnotežne koncentracije u plazmi ili klirensa pemetrekseda u odnosu na pacijente kod kojih nije bilo nakupljanja tečnosti u „trećem prostoru“. Stoga, pre primene pemetrekseda treba razmotriti drenažu nakupljene tečnosti iz „trećeg prostora“, ali to ne mora biti neophodno.

Zabeležena je pojava teške dehidratacije kao posledica gastrointestinalne toksičnosti kod primene pemetrekseda u kombinaciji sa cisplatinom. Stoga pre i/ili posle primene terapije, pacijentima treba obezbediti odgovarajuću antiemetičku terapiju i odgovarajuću hidrataciju.

U kliničkim ispitivanjima pemetrekseda, i to obično kada je primenjivan u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekom, povremeno su prijavljivani ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda i cerebrovaskularne događaje. Većina pacijenata kod kojih su uočeni ovi događaji već je imala prisutne kardiovaskularne faktore rizika (videti odeljak Neželjena dejstva).

Kod pacijenata sa karcinomom imunološki status je često oslabljen. Stoga se ne preporučuje istovremena primena živih atenuisanih vakcina (videti odeljke Kontraindikacije i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Pemetreksed može izazvati oštećenja genetskog materijala. Polno zrelim muškarcima se savetuje da ne planiraju potomstvo tokom terapije, kao ni u periodu do 6 meseci posle terapije. Preporučuje se korišćenje kontraceptivnih mera ili apstinencija. Imajući u vidu mogućnost da terapija pemetreksedom može da dovede do ireverzibilne neplodnosti, muškarcima se preporučuje da pre početka terapije potraže stručni savet o načinu deponovanja sperme.

Žene u generativnom dobu moraju u toku terapije pemetreksedom da koriste efikasne mere kontracepcije (videti odeljak Primena u toku trudnoće i dojenja).

Slučajevi radijacionog pneumonitisa su prijavljivani kod pacijenata koji su pre, tokom ili nakon terapije pemetreksedom bili na terapiji zračenjem. Posebnu pažnju treba obratiti na te pacijente i uz oprez primenjivati druge lekove koji povećavaju osetljivost na zračenje.

Prijavljeni su slučajevi radijacionog „recall“ dermatitisa (inflamatorna reakcija na koži) kod pacijenata koji su primali radijacionu terapiju pre više nedelja ili godina.

Ovaj lek sadrži približno 54 mg natrijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti kojom se kontroliše unos natrijuma.

#### Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pemetreksed se uglavnom eliminiše putem bubrega u nepromenjenom obliku i to tubularnom sekrecijom, a u manjoj meri glomerularnom filtracijom. Istovremena primena sa nefrotoksičnim lekovima (npr. aminoglikozidom, diureticima Henleove petlje, jedinjenjima platine, ciklosporinom) može da dovede do usporavanja klirensa pemetrekseda. Kod primene ove kombinacije lekova potreban je oprez. Ukoliko je potrebno, treba pažljivo pratiti klirens kreatinina.

Istovremena primena lekova koji se takođe eliminišu tubularnom sekrecijom (npr. probenecida, penicilina) može da uspori klirens pemetrekseda. Potreban je oprez kada se ovi lekovi primenjuju u kombinaciji sa pemetreksedom. Ako je potrebno, treba pažljivo pratiti klirens kreatinina.

Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq 80$  mL/min), visoke doze NSAIL (npr. ibuprofena  $> 1600$  mg/dnevno) i više doze acetilsalicilne kiseline ( $\geq 1,3$  g dnevno) mogu da smanje eliminaciju pemetrekseda, povećavajući na taj način, učestalost pojave neželjenih događaja vezanih za primenu pemetrekseda. Zato je neophodan oprez kad se više doze NSAIL ili acetilsalicilne kiseline primenjuju istovremeno sa pemetreksedom kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq 80$  mL/min).

Kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 45-79 mL/min), istovremenu primenu pemetrekseda sa NSAIL (npr. ibuprofenom) ili višim dozama acetilsalicilne kiseline treba izbegavati bar 2 dana pre, na sam dan i najmanje 2 dana posle primene

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

---

pemetrekseda (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

U odsustvu podataka koji se odnose na potencijalne interakcije sa NSAIL sa dužim poluvremenom eliminacije, npr. piroksikamom ili rofekoksibom, njihovu istovremenu primenu sa pemetreksedom kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega treba prekinuti bar 5 dana pre, na sam dan i najmanje 2 dana posle primene pemetrekseda (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Ukoliko je neophodna istovremena primena lekova iz grupe NSAIL, pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili eventualni znaci toksičnosti, pogotovo mijelosupresije i gastrointestinalne toksičnosti.

Pemetreksed se u ograničenoj meri metaboliše u jetri. Rezultati *in vitro* studija na mikrozomima humane jetre pokazali su da pemetreksed verovatno neće izazvati klinički značajnu inhibiciju metaboličkog klirensa lekova koji se metabolišu posredstvom CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 i CYP1A2.

Interakcije koje su zajedničke za sve citotoksične lekove:

Zbog povećanog rizika od tromboze onkološkim pacijentima se često daje antikoagulantna terapija. Zbog velike intraindividualne varijabilnosti koagulacionog statusa u toku bolesti i mogućnosti interakcije između oralnih antikoagulansa i antitumorske hemioterapije, neophodno je češće praćenje INR-a\* ukoliko se donese odluka da se pacijent leči oralnim antikoagulansima.

Kontraindikovana je istovremena primena vakcine protiv žute groznice zbog rizika od smrtonosne generalizovane vakcinalne bolesti (videti odeljak Kontraindikacije).

Ne preporučuje se istovremena primena živih atenuisanih vakcina (izuzev vakcine protiv žute groznice, čija je istovremena primena kontraindikovana) zbog rizika od sistemske bolesti koja može biti smrtonosna. Rizik je povećan kod pacijenata koji su već imunokompromitovani zbog osnovne bolesti. Treba koristiti inaktivisanu vakcinu, ako postoji (poliomijelitis) (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

\* *International Normalised Ratio (INR): odnos protrombinskog vremena (PT) pacijenta u poređenju sa srednjom vrednošću PT zdravih davalaca.*

Primena u periodu trudnoće i dojenja

#### Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u generativnom dobu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije pemetreksedom. Pemetreksed može izazvati oštećenja genetskog materijala. Polno zrelim muškarcima se savetuje da ne planiraju potomstvo tokom terapije, kao ni u periodu do 6 meseci posle terapije. Preporučuje se primena kontraceptivnih mera ili apstinencija.

#### Trudnoća

Nema podataka o primeni pemetrekseda kod trudnica, ali se sumnja da pemetreksed, kao i ostali antimetaboliti, uzrokuje ozbiljne urođene defekte ako se primenjuje tokom trudnoće. Istraživanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka). Pemetreksed se ne sme koristiti u trudnoći, osim ukoliko je to izričito neophodno, i tek nakon pažljive procene potrebe majke i mogućih rizika po fetus (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

#### Dojenje

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

Pošto nije poznato da li pemetreksed prelazi i majčino mleko, ne mogu se isključiti neželjeni efekti na odojče. U toku terapije pemetreksedom dojenje se mora prekinuti (videti odeljak Kontraindikacije).

### Fertilitet

Zbog mogućnosti da pemetreksed izazove ireverzibilnu neplodnost, muškarcima se preporučuje da pre početka terapije potraže savet o načinu deponovanja sperme.

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju pemetrekseda na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Ipak, prijavljeno je da pemetreksed može da izazove umor. Zato pacijente treba upozoriti da, u slučaju pojave umora, ne upravljaju vozilom niti rukuju mašinama.

Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva pemetrekseda, bilo da se on primenjivao kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima, su supresija koštane srži koja se manifestuje kao anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija; zatim gastrointestinalna toksičnost koja se ispoljava kao anoreksija, mučnina, povraćanje, proliv, konstipacija, faringitis, mukozitis i stomatitis. Ostala neželjena dejstva uključuju renalnu toksičnost, povišene vrednosti aminotferaza, alopeciju, umor, dehidrataciju, osip, infekciju/sepsu i neuropatiju. Među retko zabeležene događaje spadaju *Stevens-Johnson* sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli koja sledi navedene su učestalost i težina neželjenih dejstava koja su prijavljena kod >5% od 168 pacijenata sa mezoteliomom, randomiziranih u grupu koja je primala cisplatin i pemetreksed i 163 pacijenta sa mezoteliomom, randomiziranih u grupu koja je primala samo cisplatin. U obe terapijske grupe pacijenti, koji prethodno nisu nikad primali hemioterapiju, dobijali su adekvatnu dopunsku terapiju folnom kiselinom i vitaminom B12.

### *Neželjene reakcije*

Procena učestalosti: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka-spontanih prijava).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

| Klasa sistema organa | Učestalost | Događaj* | Pemetreksed /cisplatin (N=168) |                         | Cisplatin (N=163)           |                         |
|----------------------|------------|----------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                      |            |          | Svi stepeni toksičnosti (%)    | Toksičnost 3-4. stepena | Svi stepeni toksičnosti (%) | Toksičnost 3-4. stepena |
|                      |            |          |                                |                         |                             |                         |



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

|  |              |                                     |      |        |      |        |
|--|--------------|-------------------------------------|------|--------|------|--------|
| <i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>      | Veoma često  | Smanjen broj neutrofila/granulocita | 56,0 | 23,2   | 13,5 | 3,1    |
|  |              | Smanjen broj leukocita              | 53,0 | 14,9   | 16,6 | 0,6    |
|  |              | Snižene vrednosti hemoglobina       | 26,2 | 4,2    | 10,4 | 0,0    |
|  |              | Smanjen broj trombocita             | 23,2 | 5,4    | 8,6  | 0,0    |
| <i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>                | Često        | Dehidracija                         | 6,5  | 4,2    | 0,6  | 0,6    |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>                      | Veoma često  | Senzorna neuropatija                | 10,1 | 0,0    | 9,8  | 0,6    |
|  | Često        | Poremećaj ukusa                     | 7,7  | 0,0*** | 6,1  | 0,0*** |
| <i>Poremećaji na nivou oka</i>                         | Često        | Konjunktivitis                      | 5,4  | 0,0    | 0,6  | 0,0    |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                   | Veoma često  | Dijareja                            | 16,7 | 3,6    | 8,0  | 0,0    |
|  |              | Povraćanje                          | 56,5 | 10,7   | 49,7 | 4,3    |
|  |              | Stomatitis /                        | 23,2 | 3,0    | 6,1  | 0,0    |
|  |              | Mučnina                             | 82,1 | 11,9   | 76,7 | 5,5    |
|  |              | Anoreksija                          | 20,2 | 1,2    | 14,1 | 0,6    |
|  | Konstipacija | 11,9                                | 0,6  | 7,4    | 0,6  |        |
|  | Često        | Dispepsija                          | 5,4  | 0,6    | 0,6  | 0,0    |
| <i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>      | Veoma često  | Osip                                | 16,1 | 0,6    | 4,9  | 0,0    |
|  |              | Alopecija                           | 11,3 | 0,0*** | 5,5  | 0,0*** |
| <i>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</i> | Veoma često  | Povećanje vrednosti kreatinina      | 10,7 | 0,6    | 9,8  | 1,2    |
|  |              | Smanjen klirens kreatinina**        | 16,1 | 0,6    | 17,8 | 1,8    |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na</i>                  | Veoma često  | Umor                                | 47,6 | 10,1   | 42,3 | 9,2    |

\* Za svaki stepen toksičnosti videti CTC NCI (engl. *National Cancer Institute*) verziju 2, osim za termin „smanjenje klirensa kreatinina“

\*\* izveden iz termina „ostali renalni/genitourinarni poremećaji“.

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

\*\*\* u skladu sa CTC NCI (v2.0; NCI 1998), poremećaj ukusa i alopeciju treba prijavljivati samo kao neželjena dejstva stepena 1 ili 2.

U ovu tabelu uključena su sva neželjena dejstva čija je učestalost bila najmanje 5% i za koja je izvestilac procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda i cisplatina.

Među klinički značajne oblike toksičnosti prema CTC kriterijumima, prijavljene kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed, ubrajaju se: bubrežna insuficijencija, infekcija, pireksija, febrilna neutropenija, povišene vrednosti AST, ALT i GGT, urtikarija i bol u grudima.

Klinički značajni toksični efekti prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $< 1\%$  pacijenata randomiziranih da primaju cisplatin i pemetreksed, obuhvataju aritmiju i motornu neuropatiju.

U tabeli koja sledi navedene su učestalost i težina neželjenih događaja prijavljenih kod  $> 5\%$  od 265 pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala samo pemetreksed uz dodatak folne kiseline i vitamina B12 i 276 pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala samo docetaksel. Kod svih pacijenata je potvrđena dijagnoza lokalno uznapredovalog ili metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća, a svi su prethodno primali hemioterapiju.

| Klasa sistema organa                              | Učestalost  | Događaj*                            | Pemetreksed N=265           |                             | Docetaksel N= 276           |                             |
|---|-------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|   |             |                                     | Svi stepeni toksičnosti (%) | Toksičnost 3-4. stepena (%) | Svi stepeni toksičnosti (%) | Toksičnost 3-4. stepena (%) |
| <i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i> | Veoma često | Smanjen broj neutrofila/granulocita | 10,9                        | 5,3                         | 45,3                        | 40,2                        |
|   |             | Smanjen broj leukocita              | 12,1                        | 4,2                         | 34,1                        | 27,2                        |
|   |             | Snižene vrednosti hemoglobina       | 19,2                        | 4,2                         | 22,1                        | 4,3                         |
|   | Često       | Smanjen broj trombocita             | 8,3                         | 1,9                         | 1,1                         | 0,4                         |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>              | Veoma često | Dijareja                            | 12,8                        | 0,4                         | 24,3                        | 2,5                         |
|   |             | Povraćanje                          | 16,2                        | 1,5                         | 12,0                        | 1,1                         |
|   |             | Stomatitis/Faringitis               | 14,7                        | 1,1                         | 17,4                        | 1,1                         |
|   |             | Mučnina                             | 30,9                        | 2,6                         | 16,7                        | 1,8                         |
|   |             | Anoreksija                          | 21,9                        | 1,9                         | 23,9                        | 2,5                         |
|   | Često       | Konstipacija                        | 5,7                         | 0,0                         | 4,0                         | 0,0                         |

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

|   |             |                              |      |       |      |       |
|---|-------------|------------------------------|------|-------|------|-------|
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i>                   | Često       | Povišene vrednosti ALT(SGPT) | 7,9  | 1,9   | 1,4  | 0,0   |
|   |             | Povišene vrednosti ALT(SGOT) | 6,8  | 1,1   | 0,7  | 0,0   |
| <i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>   | Veoma često | Osip kože/ deskvamacija      | 14,0 | 0,0   | 6,2  | 0,0   |
|   | Često       | Pruritus                     | 6,8  | 0,4   | 1,8  | 0,0   |
|   |             | Alopecija                    | 6,4  | 0,4** | 37,7 | 2,2** |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i> | Veoma često | Umor                         | 34,0 | 5,3   | 35,9 | 5,4   |
|   | Često       | Groznica                     | 8,3  | 0,0   | 7,6  | 0,0   |

\* Za svaki stepen toksičnosti videti CTC NCI, verziju 2

\*\* u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti NCI (CTC) (v2.0; NCI 1998), alopeciju treba prijavljivati samo kao neželjeno dejstvo stepena 1 ili 2.

U ovu tabelu uključena su sva neželjena dejstva čija je učestalost bila najmanje 5% i za koja je izvestilac procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda.

Klinički značajni toksični efekti prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala pemetreksed, obuhvataju: infekciju bez neutropenije, febrilnu neutropeniju, alergijsku reakciju/preosetljivost, povišene vrednosti kreatinina, motornu neuropatiju, senzornu neuropatiju, multiformni eritem i bol u abdomenu.

Klinički značajni toksični efekti prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $< 1\%$  pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala pemetreksed, obuhvataju supraventrikularne aritmije.

Klinički značajni oblici toksičnosti 3. i 4. stepena utvrđeni laboratorijskim analizama bili su podjednaki u objedinjenim rezultatima tri ispitivanja faze 2 pemetrekseda u monoterapiji (n=164) i prethodno navedenog ispitivanja monoterapije pemetreksedom faze 3, sa izuzetkom neutropenije (12,8% prema 5,3%) i povišenih vrednosti alanin aminotransferaze (15,2% prema 1,9%). Ove razlike su verovatno posledica razlika u strukturi populacije pacijenata, pošto su u ispitivanju faze 2 bile uključene i pacijentkinje sa karcinomom dojke koje prethodno nisu primale hemioterapiju i one koje su prethodno lečene intenzivnom hemoterapijom sa već prisutnim metastazama u jetri i/ili abnormalnim vrednostima enzima jetre na početku ispitivanja.

Sledeća tabela prikazuje učestalost i težinu neželjenih dejstava za koje se smatra da bi mogla da budu povezana sa ispitivanim lekom, a koja su prijavljena kod  $> 5\%$  od 839 pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) koji su bili randomizirani da primaju cisplatin i pemetreksed i 830 pacijenata sa NSCLC koji su bili randomizirani da primaju cisplatin i

gemcitabin. Svi pacijenti su primali ispitivanu terapiju kao inicijalnu terapiju za lokalno uznapredovali ili metastatski NSCLC i svi pacijenti u obe ispitivane grupe su bili u potpunosti suplementirani folnom kiselinom i vitaminom B<sub>12</sub>.

| Klasa sistema organa                            | Učestalost  | Dogadjaj**                           | Pemetreksed/<br>cisplatin<br>(N = 839) |                             | Gemcitabin/<br>cisplatin<br>(N = 830) |                             |
|---|-------------|--------------------------------------|--|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
|   |             |                                      | Svi stepeni toksičnosti (%)            | Toksičnost 3-4. stepena (%) | Svi stepeni toksičnosti (%)           | Toksičnost 3-4. stepena (%) |
| Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema      | Veoma često | Snižen hemoglobin                    | 33,0*                                  | 5,6*                        | 45,7*                                 | 9,9*                        |
|   |             | Smanjen broj neutrofila /granulocita | 29,0*                                  | 15,1*                       | 38,4*                                 | 26,7*                       |
|   |             | Smanjen broj leukocita               | 17,8                                   | 4,8*                        | 20,6                                  | 7,6*                        |
|   |             | Smanjen broj trombocita              | 10,1*                                  | 4,1*                        | 26,6*                                 | 12,7*                       |
| Poremećaji nervnog sistema                      | Često       | Neuropatija - senzorna               | 8,5*                                   | 0,0*                        | 12,4*                                 | 0,6*                        |
|   |             | Poremećaj ukusa                      | 8,1                                    | 0,0***                      | 8,9                                   | 0,0***                      |
| Gastrointestinalni poremećaji                   | Veoma često | Mučnina                              | 56,1                                   | 7,2*                        | 53,4                                  | 3,9*                        |
|   |             | Povraćanje                           | 39,7                                   | 6,1                         | 35,5                                  | 6,1                         |
|   |             | Anoreksija                           | 26,6                                   | 2,4*                        | 24,2                                  | 0,7*                        |
|   |             | Konstipacija                         | 21,0                                   | 0,8                         | 19,5                                  | 0,4                         |
|   |             | Stomatitis/faringitis                | 13,5                                   | 0,8                         | 12,4                                  | 0,1                         |
|   |             | Dijareja bez kolostome               | 12,4                                   | 1,3                         | 12,8                                  | 1,6                         |
|   | Često       | Dispepsija/Gorušica                  | 5,2                                    | 0,1                         | 5,9                                   | 0,0                         |
| Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva      | Veoma često | Alopecija                            | 11,9*                                  | 0***                        | 21,4*                                 | 0,5***                      |
|   | Često       | Osip/Deskvamacija                    | 6,6                                    | 0,1                         | 8,0                                   | 0,5                         |
| Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema | Veoma često | Povišene vrednosti kreatinina        | 10,1*                                  | 0,8                         | 6,9*                                  | 0,5                         |
| Opšti poremećaji i reakcije na                  | Veoma često | Umor                                 | 42,7                                   | 6,7                         | 44,9                                  | 4,9                         |

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

*mestu primene*

\* P-vrednost <0,05 poredeći pemetreksed/cisplatin u odnosu na gemcitabin/cisplatin, pomoću Fisher Exact testa.

\*\* Za sve stepene toksičnosti videti NCI CTC, verziju 2 (v2.0; NCI 1998).

\*\*\* u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti NCI (CTC) (v2.0; NCI 1998), poremećaj ukusa i alopeciju treba prijavljivati samo kao neželjena dejstva stepena 1 ili 2.

U ovu tabelu uključena su sva neželjena dejstva čija je učestalost bila najmanje 5% i za koja je izvestilac procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda i cisplatinu.

Klinički značajni toksični efekti, prijavljeni kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata, randomiziranih na terapiju pemetreksedom i cisplatinom, obuhvataju: povećanje vrednosti AST, povećanje vrednosti ALT, infekciju, febrilnu neutropeniju, bubrežnu insuficijenciju, pireksiju, dehidraciju, konjunktivitis i smanjen klirens kreatinina.

Klinički značajni toksični efekti, prijavljeni kod < 1% pacijenata, randomiziranih na terapiju cisplatinom i pemetreksedom, obuhvataju: povišene vrednosti GGT (gama-glutamil-transferaze), bol u grudima, aritmiju i motornu neuropatiju.

Klinički značajna toksičnost u odnosu na pol bila je slična ukupnoj populaciji pacijenata koji su primali pemetreksed i cisplatin.

Sledeća tabela prikazuje učestalost i težinu neželjenih dejstava za koja se smatra da mogu biti povezana sa ispitivanim lekom i koja su prijavljena kod > 5% od 800 pacijenata koji su bili randomizirani da primaju samo pemetreksed i 402 pacijenta koji su bili randomizirani da primaju placebo u studiji održavanja pemetreksedom kao monoterapijom (JMEN:N=663) i studiji kontinuirane terapije odražavanja pemetreksedom (PARAMOUNT:N=539). Svim pacijentima je dijagnostikovano stadijum IIIB ili IV NSCLC i prethodno su primali hemioterapiju na bazi platine. Pacijenti u obe terapijske grupe su primali dopunsku terapiju sa folnom kiselinom i vitaminom B<sub>12</sub>.

| Klasa sistema organa                              | Učestalost* | Događaj**                     | Pemetreksed***<br>(N = 800) |                             | Placebo***<br>(N = 402)     |                             |
|---|-------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|   |             |                               | Svi stepeni toksičnosti (%) | Toksičnost 3-4. stepena (%) | Svi stepeni toksičnosti (%) | Toksičnost 3-4. stepena (%) |
| <i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i> | Veoma često | Snižene vrednosti hemoglobina | 18,06                       | 4,5                         | 5,2                         | 0,5                         |
|   | Često       | Snižen broj leukocita         | 5,8                         | 1,9                         | 0,7                         | 0,2                         |
|   |             | Snižen broj neutrofila        | 8,4                         | 4,4                         | 0,2                         | 0,0                         |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>                 | Često       | Neuropatija -senzorna         | 7,4                         | 0,6                         | 5,0                         | 0,2                         |
| <i>Gastrointestinalni</i>                         | Veoma često | Mučnina                       | 17,3                        | 0,8                         | 4,0                         | 0,2                         |
|   |             | Anoreksija                    | 12,8                        | 1,1                         | 3,2                         | 0,0                         |

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

|  |             |                               |      |     |      |     |
|--|-------------|-------------------------------|------|-----|------|-----|
| <i>poremećaji</i>                                      | Često       | Povraćanje                    | 8,4  | 0,3 | 1,5  | 0.0 |
|  |             | Mukozitis/stomatitis          | 6,8  | 0,8 | 1,7  | 0.0 |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i>                      | Često       | Povišene vrednosti ALT (SGPT) | 6,5  | 0,1 | 2,2  | 0.0 |
|  |             | Povišene vrednosti AST (SGOT) | 5,9  | 0,0 | 1,7  | 0.0 |
| <i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>      | Često       | Osip/deskvamacija             | 8,1  | 0,1 | 3,7  | 0.0 |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>    | Veoma često | Malaksalost                   | 24,1 | 5,3 | 10,9 | 0.7 |
|  | Često       | Bol                           | 7,6  | 0,9 | 4,5  | 0,0 |
|  |             | Edem                          | 5,6  | 0,0 | 1,5  | 0,0 |
| <i>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</i> | Često       | Poremećaji bubrega****        | 7,6  | 0,9 | 1,7  | 0.0 |

Skraćenice: ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; CTCAE (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*), Zajednička terminologija za neželjene događaje; NCI (engl. *National Cancer Institute*), Nacionalni institut za rak; SGOT (engl. *serum glutamic oxaloacetic aminotransferase*), serumska glutamat-oksaloacetat aminotransferaza; SGPT (engl. *serum glutamic pyruvic aminotransferase*), serumska glutamat piruvična aminotransferaza.

\* Definicija učestalosti: veoma često  $\geq 10\%$ ; često  $> 5\%$  i  $< 10\%$ . U ovu tabelu uključena su sva neželjena dejstva čija je učestalost bila najmanje 5% i za koja je izvestilac procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda.

\*\* Za svaki stepen toksičnosti videti NCI CTCAE kriterijum (verzija 3.0; NCI 2003). Učestalost prijava je prikazana u skladu sa CTCAE verzijom 3.0.

\*\*\* Integrisana tabela neželjenih reakcija objedinjuje rezultate studija terapije održavanja pemetreksedom (JMEN) (N=663) i kontinuirane terapije održavanja pemetreksedom (PARAMOUNT) (N=539).

\*\*\*\* Kombinovani termin obuhvata povećanje kreatinina u serumu/krv, smanjenu brzinu glomerularne filtracije, renalnu insuficijenciju i ostale poremećaje bubrega/urogenitalnog sistema.

Klinički značajni toksični efekti bilo kog stepena prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata, randomiziranih na terapiju pemetreksedom, obuhvataju: febrilnu neutropeniju, infekciju, smanjenje broja trombocita, dijareju, konstipaciju, alopeciju, pruritus/svrab, groznicu (bez neutropenije), površinske bolesti oka (uključujući konjunktivitis), pojačano suženje, vrtoglavicu i motornu neuropatiju.

---

Klinički značajni toksični efekti prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod <1% pacijenata, randomiziranih na terapiju pemetreksedom, obuhvataju: alergijsku reakciju/preosetljivost, multiformni eritem, supraventrikularnu aritmiju i plućnu emboliju.

Ispitana je bezbednost kod pacijenata koji su randomizirani da primaju pemetreksed (N=800). Incidenca neželjenih reakcija je procenjivana kod pacijenata koji su primili  $\leq 6$  ciklusa pemetrekseda kao terapije održavanja (N=519) i upoređivana je sa pacijentima koji su primili  $> 6$  ciklusa pemetrekseda (N=281). Zabeleženo je povećanje broja neželjenih reakcija (svih stepena) pri dužoj izloženosti pemetreksedu. Zabeleženo je značajno povećanje incidence neutropenije 3/4 stepena, koja je mogla biti povezana sa lekom, pri dužoj izloženosti pemetreksedu ( $\leq 6$  ciklusa: 3,3%,  $> 6$  ciklusa: 6,4%;  $p=0,046$ ). Nisu uočene statistički značajne razlike između grupa za bilo koju drugu pojedinačnu neželjenu reakciju stepena 3/4/5 pri dužoj izloženosti leku.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda povremeno su prijavljeni ozbiljni kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, anginu pektorisa, cerebrovaskularni događaj i tranzitorni ishemijski napad, obično kada se pemetreksed primenjivao u kombinaciji s nekim drugim citotoksičnim lekom. Većina pacijenata kod kojih su registrovani ovi događaji već je imala prisutne kardiovaskularne faktore rizika.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda prijavljeni su retki, potencijalno ozbiljni slučajevi hepatitisa.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda povremeno je prijavljena pancitopenija.

Tokom kliničkih ispitivanja povremeno su prijavljeni slučajevi kolitisa (uključujući intestinalno i rektalno krvarenje, koje je ponekad bilo smrtonosno, perforaciju creva, nekrozu creva i tiflitis) kod pacijenata lečenih pemetreksedom.

Tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata lečenih pemetreksedom povremeno su prijavljivani slučajevi intersticijalne pneumonije sa respiratornom insuficijencijom, ponekad sa smrtnim ishodom.

Kod pacijenata lečenih pemetreksedom povremeno su prijavljeni slučajevi edema.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda povremeno je prijavljen ezofagitis/radijacioni ezofagitis.

Tokom kliničkih ispitivanja pemetrekseda često su prijavljivani slučajevi sepse, ponekad sa smrtnim ishodom.

Tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata na terapiji pemetreksedom prijavljena su sledeća neželjena dejstva:

Povremeno su prijavljeni slučajevi akutne renalne insuficijencije kada je pemetreksed primenjivan sam ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeutcima (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Povremeno su prijavljeni slučajevi radijacionog pneumonitisa kod pacijenata na terapiji zračenjem bilo pre, tokom ili nakon terapije pemetreksedom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Broj rešenja: 515-01-00427-16-001 od 23.09.2016. za lek Alimta<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (500 mg)

---

Retko su prijavljeni slučajevi radijacionog „recall” dermatitisa (inflamatorna reakcija na koži) kod pacijenata koji su prethodno primali radijacionu terapiju (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Povremeno su prijavljeni slučajevi periferne ishemije koja je ponekad dovela do nekroze ekstremiteta.

Prijavljeni su retki slučajevi buloznih stanja, uključujući *Stevens-Johnson* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koji su u nekim slučajevima bili sa smrtnim ishodom.

Kod pacijenata lečenih pemetreksedom retko je prijavljena imunološki posredovana hemolitička anamija.

Prijavljeni su retki slučajevi anafilaktičkog šoka.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### Predoziranje

Prijavljeni simptomi predoziranja obuhvataju neutropeniju, anemiju, trombocitopeniju, mukozitis, senzornu polineuropatiju i osip.

Očekivane komplikacije predoziranja uključuju supresiju koštane srži koja se manifestuje neutropenijom, trombocitopenijom i anemijom. Uz to je moguća i pojava infekcije, sa ili bez groznice, dijareja i/ili mukozitis. U slučaju da se posumnja na predoziranje, pacijenta treba da bude pod strogim medicinskim nadzorom uz obavezno praćenje krvne slike i, prema potrebi, treba primeniti suportivnu terapiju. U lečenju predoziranja pemetreksedom treba razmotriti primenu kalcijum folinata/folinske kiseline.

### Lista pomoćnih supstanci

Manitol:

Hlorovodonična kiselina:

Natrijum-hidroksid.

### Inkompatibilnost

Pemetreksed je fizički inkompatibilan sa rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući laktatni Ringerov rastvor za injekcije i Ringerov rastvor za injekcije. S obzirom na to da ispitivanja kompatibilnosti (sa drugim lekovima i sredstvima za razblaživanje) nema, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim preparatima.

### Rok upotrebe

Neotvorena bočica

3 godine

Rekonstituisani i infuzioni rastvor: Pripremljen prema uputstvu, rekonstituisani rastvor i rastvor za infuziju leka Alimta ne sadrže antimikrobne konzervanse. Pripremljeni za upotrebu, rekonstituisani i infuzioni rastvori pemetrekseda su dokazano hemijski i fizički stabilni tokom 24 sata u frižideru. Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod bi trebalo upotrebiti odmah po pripremi. Ukoliko se pripremljeni rastvori ne iskoriste odmah, odgovornost za vreme i uslove čuvanja do upotrebe snosi korisnik, a ne bi trebalo da pređu 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

### Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Neotvorena bočica

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja videti odeljak Rok upotrebe.

### Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica hidrolitičke otpornosti I, gumeni čep i aluminijumski zatvarač.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

1. Tokom rekonstituisanja i daljeg razblaživanja pemetrekseda za primenu intravenskom infuzijom koristite aseptični metod.
2. Izračunajte dozu i broj potrebnih bočica leka Alimta. Svaka bočica sadrži malo više pemetrekseda da bi se lakše dobila deklarirana količina.
3. Rekonstituišite bočicu od 500 mg sa 20 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) bez konzervansa, čime se dobija rastvor koji sadrži 25 mg/mL pemetrekseda. Kružnim pokretom blago promućkajte svaku bočicu dok se prašak ne rastvori potpuno. Dobijeni rastvor je bistar, a boja mu je od bezbojnog do žutog ili žutozelenog, s tim da obojenost ne narušava kvalitet proizvoda. Vrednost pH rekonstituisanog rastvora je 6,6 – 7,8. Dalje razblaživanje je neophodno.
4. Odgovarajuća količina rekonstituisanog rastvora pemetrekseda se mora dalje razblažiti do 100 mL dodavanjem rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) bez konzervansa i primeniti u obliku intravenske infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta.
5. Infuzioni rastvori pemetrekseda pripremljeni na opisani način, kompatibilni su sa polivinil hloridom i poliolefinom infuzionih setova i kesama za infuziju.
6. Lekovi za parenteralnu primenu se moraju vizuelno prekontrolisati pre primene na prisustvo čestica i promenu boje. Ukoliko se uoče čestice, rastvor se ne sme primeniti.
7. Rastvori pemetrekseda namenjeni su isključivo za jednokratnu primenu. Neiskorišćeni lek ili otpadni material moraju se eliminisati u skladu sa lokalnim propisima.

Mere opreza pri pripremanju i primeni: Kao i prilikom rukovanja drugim, potencijalno toksičnim antikancerskim lekovima, pri pripremi i rukovanju infuzionim rastvorima pemetrekseda neophodna je posebna pažnja. Preporučuje se upotreba rukavica. Ukoliko rastvor pemetrekseda dođe u kontakt sa kožom, kožu treba odmah i detaljno oprati sapunom i vodom. Ako rastvor pemetrekseda dođe u kontakt sa sluzokožom, sluzokožu pažljivo isprati vodom. Pemetreksed ne izaziva plikove. U slučaju ekstravazacije pemetrekseda ne postoji specifični antidot. Među podacima o primeni ima nekoliko slučajeva prijavljene ekstravazacije pemetrekseda, koje ispitivači nisu ocenili kao ozbiljne. U slučaju ekstravazacije primenjuje se lokalna standardna praksa koja se odnosi na ostale preparate koji ne izazivaju plikove.

Odlaganje materijala koji treba odbaciti se obavlja u skladu sa važećim propisima.