

## **UPUTSTVO ZA LEK**

**Pemetrexed Alvogen, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju**  
**Pemetrexed Alvogen, 500 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju**

**pemetreksed**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitćete:**

1. Šta je lek Pemetrexed Alvogen i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Pemetrexed Alvogen
3. Kako se primenjuje lek Pemetrexed Alvogen
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Pemetrexed Alvogen
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Pemetrexed Alvogen i čemu je namenjen

Pemetrexed Alvogen je lek koji se koristi u terapiji karcinoma.

Pemetrexed Alvogen 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 hemoterapiju.

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

Pemetrexed Alvogen Vam se može propisati ako imate karcinom pluća u uznapredovalo fazi i ako je Vaša bolest reagovala na lečenje ili ostala uglavnom nepromenjena nakon početne hemoterapije.

Pemetrexed Alvogen se takođe primenjuje kod pacijenata sa uznapredovalim rakom pluća kod kojih je bolest napredovala nakon primene neke druge početne hemoterapije.

## 2. Šta treba da znate pre nego što primete lek Pemetrexed Alvogen

### Lek Pemetrexed Alvogen ne smete:

- Ako ste **alergični (preosetljivi) na pemetreksed ili neku od pomoćnih supstanci** ovog leka (koje su navedene u odeljku 6).
- Ako dojite dete; morate prekinuti dojenje tokom terapije lekom Pemetrexed Alvogen.
- Ako ste nedavno primili ili ćete uskoro da primite vakcinu protiv žute groznice.

### Upozorenja i mere opreza

#### Razgovarajte sa svojim lekarom pre primene leka Pemetrexed Alvogen:

- Ako trenutno imate ili ste prethodno imali probleme sa bubrezima, možda nećete smeti da primite lek Pemetrexed Alvogen. Pre svake infuzije uzeće Vam uzorak krvi da bi se proverilo da li su Vam funkcije bubrega i jetre dovoljno dobre i da bi se proverilo da li imate dovoljno krvnih ćelija da biste primili lek Pemetrexed Alvogen. 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 mali. 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 primati terapiju zračenjem, obavezno o tome obavestite lekara, jer se uz primenu leka Pemetrexed Alvogen 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 Pemetrexed Alvogen.
- 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 Pemetrexed Alvogen, odstrani tu tečnost.

### Deca i adolescenti

Primena leka Pemetrexed Alvogen kod pedijatrijske populacije nije opravdana.

### Drugi lekovi i lek Pemetrexed Alvogen

*Obavestite Vašeg lekara ako uzimate, ako ste nedavno uzimali ili planirate da uzmete bilo koji drugi lek, uključujući i lekove koji se mogu kupiti bez lekarskog recepta.*

Posebno, obavestite Vašeg lekara ako uzimate bilo koji lek protiv bolova ili zapaljenja (otoka), poput lekova poznatih pod zajedničkim imenom „nesteroidni antiinflamatorni lekovi“ (NSAIL), uključujući lekove koji se kupuju bez lekarskog recepta (npr. ibuprofen). Postoje brojne vrste lekova iz grupe NSAIL, sa različitim trajanjem dejstva. U zavisnosti od planiranog datuma primene infuzije leka Pemetrexed Alvogen i/ili

funkcije Vaših bubrega, potrebno je da Vam lekar kaže koje lekove i kada možete da primite. Ukoliko niste sigurni, potražite savet od Vašeg lekara ili farmaceuta da li je neki od lekova koji uzimate NSAIL.

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

### **Trudnoća**

Ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što počnete da primete ovaj lek. Primenu leka Pemetrexed Alvogen u toku trudnoće treba izbegavati. Lekar će sa Vama razgovarati o mogućem potencijalnom riziku primene leka Pemetrexed Alvogen tokom trudnoće. Žene moraju koristiti efikasna kontraceptivna sredstva tokom terapijske primene leka Pemetrexed Alvogen.

### **Dojenje**

Ukoliko dojite, to obavezno kažite Vašem lekaru.

U toku terapije lekom Pemetrexed Alvogen dojenje se mora prekinuti.

### **Fertilitet**

Muškarcima se savetuje da dok su na terapiji lekom Pemetrexed Alvogen i do 6 meseci nakon završetka lečenja ne planiraju potomstvo. Zbog toga je neophodno primenjivati efikasnu kontracepciju tokom lečenja lekom Pemetrexed Alvogen 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.

## **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

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

## **3. Kako se primenjuje lek Pemetrexed Alvogen**

Preporučena doza leka Pemetrexed Alvogen 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 Pemetrexed Alvogen, bolnički farmaceut, medicinska sestra ili lekar će rastvoriti Pemetrexed Alvogen prašak sa rastvorom natrijum-hlorida za injekciju od 9 mg/mL (0,9%).

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

### **Kad se Pemetrexed Alvogen 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 Pemetrexed Alvogen. 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 Pemetrexed Alvogen. 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 da uzimate jednom dnevno dok primete lek

Pemetrexed Alvogen. Morate uzeti najmanje 5 doza tokom 7 dana pre prve doze leka Pemetrexed Alvogen. Morate da nastavite da uzimate folnu kiselinu još najmanje 21 dan nakon što ste dobili poslednju dozu leka Pemetrexed Alvogen. Dobićete, takođe, i injekciju vitamina B<sub>12</sub> (1000 mikrograma) u toku nedelje pre primene leka Pemetrexed Alvogen, a zatim otprilike približno svakih 9. nedelja (odnosno na svaka 3 ciklusa primene leka Pemetrexed Alvogen). 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 primenili više leka Pemetrexed Alvogen nego što treba**

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 primite Pemetrexed Alvogen**

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 primite lek Pemetrexed Alvogen**

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 da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

*Način navođenja učestalosti neželjenih dejstava:*

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):

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

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

- Groznicu ili infekciju (često): ukoliko imate temperaturu 38°C ili višu, 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, oticanje ili ranice u ustima (veoma često).
- 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* sindrom 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).

Sledeća neželjena dejstva se mogu javiti tokom terapije pemetreksedom:

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

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 (mogu se javiti kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

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 truhu  
Promena osećaja čula ukusa  
Jetra: poremećeni rezultati analiza iz krvi  
Suzenje očiju

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

Akutno bubrežna slabost (bubrežna insuficijencija).

Ubrzan rad srca.

Upala sluznice jednjaka primećena je pri primeni leka Pemetrexed Alvogen zajedno sa terapijom zračenjem.  
Kolitis (upala sluznice debelog creva koja može biti praćena 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 Pemetrexed Alvogen, obično u kombinaciji sa nekim drugim antikancerskim lekom.

Pancitopenija-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 Pemetrexed Alvogen.

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

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

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

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 toksičnu epidermalnu nekrolizu.

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

Hepatitis (zapaljenje jetre).

Anafilaktički 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, farmaceuta ili medicinsku sestru. 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 Pemetrexed Alvogen**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Pemetrexed Alvogen posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju („Važi do“). Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Čuvanje neotvorenog leka:

Neotvorene bočice leka ne zahtevaju posebne uslove čuvanja

Čuvanje pripremljenog rastvora:

Pripremljen prema uputstvu, rekonstituisani rastvor i rastvor za infuziju pemetrekseda ne sadrže antimikrobne konzervanse. Pripremljeni za upotrebu, rekonstituisani i infuzioni rastvori pemetrekseda su dokazano hemijski i fizički stabilni tokom 24 sata u frižideru (2 °C do 8 °C).

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 normalno ne bi trebalo da pređu 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

### **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

#### **Šta sadrži lek**

Aktivna supstanca je pemetreksed.

Jedna staklena bočica leka Pemetrexed Alvogen sadrži 100 mg pemetrekseda (u obliku pemetreksed-dinatrijum hemipentahidrata).

Jedna staklena bočica leka Pemetrexed Alvogen sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetreksed-dinatrijum hemipentahidrata).

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

Ostali sastojci su manitol, hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH) i natrijum-hidroksid (za podešavanje pH).

### **Kako izgleda lek Pemetrexed Alvogen i sadržaj pakovanja**

Pemetrexed Alvogen je prašak za koncentrat za rastvor za infuziju u bočici.  
To je beli do svetložut prašak.

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je staklena bočica (tip I), 10 mL sadrži 100 mg pemetrekseda ili 25 mL sadrži 500 mg pemetrekseda, sa gumenim *lyo* čepom (od brombutil gume, obložen fluoropolimerom), aluminijumskim prstenom i flip-off zatvaračem (koji nije u kontaktu sa lekom, boje slonovače za 100 mg, plave boje za 500 mg).

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi po jedna staklena bočica od 10 mL ili 25 mL i Uputstvo za lek.

### **Nosilac dozvole i proizvođač**

#### Nosilac dozvole

ALVOGEN PHARMA D.O.O.  
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

#### Proizvođač

1. SYNTHON HISPANIA S.L.  
Sant Boi Llobregat, Barselona,  
C/Castello, n° 1, Pol.Las Salinas, Španija

2. SYNTHON S.R.O.  
Brnenska 32/čp.597, Blansko, Češka

*Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.*

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Mart, 2017.

### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

### **Broj i datum dozvole:**

Pemetrexed Alvogen, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (100 mg)

Broj dozvole:  
515-01-01713-16-001 od 21.03.2017.

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

Broj dozvole:  
515-01-01716-16-001 od 21.03.2017.

<----->  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

## Terapijske indikacije

### Maligni mezoteliom pleure

U kombinaciji sa cisplatinom lek Pemetrexed Alvogen je indikovao za lečenje pacijenata sa inoperabilnim malignim mezoteliomom pleure, koji ranije nisu primali hemoterapiju.

### Nemikrocelularni karcinom pluća

Pemetrexed Alvogen je u kombinaciji sa cisplatinom indikovao 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 Pemetrexed Alvogen je indikovao 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).

U obliku monoterapije, lek Pemetrexed Alvogen je indikovao 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 Pemetrexed Alvogen mora da se odvija samo pod nadzorom lekara koji je obučeno za primenu antitumorske hemoterapije.

#### *Pemetrexed Alvogen u kombinaciji sa cisplatinom*

Preporučena doza leka Pemetrexed Alvogen 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).

#### *Pemetrexed Alvogen kao pojedinačna terapija*

Za lečenje pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća nakon prethodno sprovedene hemoterapije, preporučena doza leka Pemetrexed Alvogen 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 4.4). 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 hemoterapije moraju se obavezno prikupiti rezultati analize krvi, radi procene funkcije bubrega i jetre. Pre početka svakog hemoterapijskog ciklusa pacijenti moraju da imaju sledeće vrednosti laboratorijskih parametara: apsolutni broj neutrofila (ANC) mora da bude  $\geq 1.500$  ćelija/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita mora da bude  $\geq 100.000$  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.

### Prilagođavanje doze

Prilagođavanje doze na početku svakog narednog ciklusa treba da se vrši na osnovu najnižih hematoloških vrednosti ili na osnovu maksimalne nehematološke toksičnosti u prethodnom ciklusu hemoterapije. 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 Pemetrexed Alvogen u monoterapiji ili u kombinaciji sa cisplatinom.

<b>Tabela 1:</b> <b>Tabela za modifikovanje doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost</b>	
Najmanji ANC $< 500/\text{mm}^3$ i najmanji broj trombocita $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% prethodne doze (i pemetreksed i cisplatin)
Najmanji broj trombocita $< 50.000/\text{mm}^3$ nezavisno od najmanjeg ANC	75% prethodne doze (i pemetreksed i cisplatin)
Najmanji broj trombocita $< 50.000/\text{mm}^3$ sa krvarenjem <sup>a</sup> , nezavisno od najmanjeg ANC	50% prethodne doze (i pemetreksed i cisplatin)

- a. Ovi kriterijumi odgovaraju definiciji krvarenja stepena  $\geq 2$ . 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  $\geq 3$ . stepena (s izuzetkom neurotoksičnosti), primenu pemetrekseda treba obustaviti dok se vrednosti ne vrata na nivo pre početka terapije ili niži. Nakon toga terapiju treba nastaviti prema smernicama iz tabele 2.

<b>Tabeta 2:</b> <b>Tabela za modifikovanje doze pemetrekseda (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost<sup>a,b</sup></b>		
	<b>Doza pemetrekseda (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza cisplatina (mg/m<sup>2</sup>)</b>
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% prethodne doze

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 pemetrekseda i cisplatina u slučaju neurotoksičnosti. Ukoliko se registruje neurotoksičnost 3. ili 4. stepena, terapija se mora prekinuti.

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

Stepen po CTC <sup>a</sup>	Doza pemetrekseda (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 pemetreksedom 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.

### Posebne populacije

#### *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 Pemetrexed Alvogen 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 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 Pemetrexed Alvogen, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Pemetreksed se mora primenjivati putem intravenske infuzije tokom najkraće 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za instrukcije o rekonstituciji i razblaživanju leka Pemetrexed Alvogen pre primene, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (I druga uputstva za rukovanje lekom)

### Kontraindikacije

Preosetljivost na pemetreksed ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Pomoćne supstance. Dojenje (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje).

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 neutropenijom, 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  $\geq 1.500$  ćelija/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita na  $\geq 100.000$  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 treba propisati folnu kiselinu i vitamin B<sub>12</sub> kao profilaktičku meru 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 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 hemoterapeuticima. 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, npr. 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 plazma koncentracije 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 genskog materijala. Seksualno zrelim muškarcima se savetuje da ne začinju dete 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 Plodnost, trudnoća i dojenje).

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

Ovaj lek sadrži približno

Pemetrexed Alvogen 100mg sadrži približno 11 mg natrijuma (<1 mmol) po bočici.

Pemetrexed Alvogen 500mg sadrži približno 54 mg natrijuma (2.35 mmol) 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 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 kombinuju 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  $> 1.600$  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 blagim do umerenim oštećenjem 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 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 blagim do umerenim oštećenjem 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. S obzirom na veliku intraindividualnu varijabilnost koagulacionog statusa u toku bolesti i mogućnost interakcije između oralnih antikoagulansa i antikancerske hemoterapije, 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 fatalne 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 osoba koje su već imunokompromitovane 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 pacijentovog protrombinskog vremena (PT) u poređenju sa srednjom vrednošću PT zdravih davalaca.*

Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u generativnom dobu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije pemetreksedom. Pemetreksed može izazvati oštećenja genskog materijala. Seksualno zrelim muškarcima se savetuje da ne začinjaju dete 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 5.3). Pemetreksed se ne sme koristiti u trudnoći, osim ukoliko je potpuno jasno da je to neophodno, a i tada tek pošto se pažljivo razmotre potrebe majke i mogući rizik po fetus (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

#### Dojenje

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 leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o efektima 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, opstipacija, faringitis, mukozitis i stomatitis. Ostala neželjena dejstva uključuju renalnu toksičnost, povišene vrednosti aminotransferaza, alopeciju, umor, dehidraciju, osip, infekciju/sepsu i neuropatiju. Među retko zabeležene događaje spadaju *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

#### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

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

#### *Neželjena dejstva*

Procena učestalosti: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10.000$ ) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka-spontanih prijave).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasa organskog sistema	Učestalost	Događaj*	Pemetreksed /cisplatin (N=168)		Cisplatin (N=163)	
			Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)	Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)
<i>Poremećaji 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
<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
<i>Poremećaji 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 / faringitis	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 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 bubrega i urinarnog sistema</i>	Veoma često	Povećane 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 mestu primene</i>	Veoma često	Umor	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Za svaki stepen toksičnosti videti CTC, verziju 2 Nacionalnog instituta za rak, osim za termin „smanjenje klirensa kreatinina“

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

\*\*\* u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak 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 cisplatina.

Među klinički značajne oblike toksičnosti prema CTC kriterijumima, prijavljene kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata randomizovanih 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 randomizovanih 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 randomizovanih u grupu koja je primala samo pemetreksed uz dodatak folne kiseline i vitamina B12 i 276 pacijenata randomizovanih 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 hemoterapiju.

Klasa organskog sistema	Učestalost	Događaj*	Pemetreksed N=265		Docetaksel N= 276	
			Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)	Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)
<i>Poremećaji 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
<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 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, verziju 2 Nacionalnog instituta za rak

\*\* u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (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 izveštač procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda.

Klinički značajni toksični efekti prema CTC kriterijumima, prijavljeni kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata randomizovanih 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 randomizovanih 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 ispitivanja faze 2 bile uključene i pacijentkinje sa karcinomom dojke koje prethodno nisu primale hemoterapiju 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 randomizovani da primaju cisplatin i pemetreksed i 830 pacijenata sa NSCLC koji su bili randomizovani 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 organskog sistema	Učestalost	Dogadaj**	Pemetreksed/ cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)	Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često	Snižen hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Smanjen broj neutrofila /granulocita	29,0*	15,1*	38,.*	26,7*
	Često	Smanjen broj leukocita	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Smanjen broj trombocita	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često	Neuropatija-senzorna	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Poremećaj ukusa	8,1	0,0***	8,9	0,0***
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	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
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Veoma često	Alopecija	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Često	Osip Deskvamacija	6,6	0,1	8,0	0,5
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Veoma često	Povišene vrednosti kreatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često	Malaksalost	42,7	6,7	44,9	4,9

\* P-vrednost <0.05 poredeći pemetreksed/cisplatin u odnosu na gemcitabin/cisplatin, pomoću *Fisher Exact* testa.

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

\*\*\* u skladu sa opštim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (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 izveštač procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda i cisplatina.

Klinički značajni toksični efekti, prijavljeni kod  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacijenata, randomizovanih na terapiju pemetrekseom 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, randomizovanih na terapiju cisplatinom i pemetrekseom, 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 pemetrekseid 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 randomizovani da primaju samo pemetrekseid i 402 pacijenta koji su bili randomizovani da primaju placebo u studiji održavanja pemetrekseom kao monoterapijom (JMEN:N=663) i studiji kontinuirane terapije odražavanja pemetrekseom (PARAMOUNT:N=539). Svim pacijentima je dijagnostikovano stadijum IIIB ili IV NSCLC i prethodno su primali hemoterapiju na bazi platine. Pacijenti u obe terapijske grupe su primali dopunsku terapiju sa folnom kiselinom i vitaminom B<sub>12</sub>.

Klasa organskog sistema	Učestalost*	Događaj**	Pemetrekseid*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)	Svi stepeni toksičnosti (%)	Toksičnost 3-4. stepena (%)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često	Snižene vrednosti hemoglobina	18,0	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 poremećaji</i>	Veoma često	Mučnina	17,3	0,8	4,0	0,2
		Anoreksija	12,8	1,1	3,2	0,0
	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 AL (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Povišene vrednosti AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
<i>Poremećaji 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 Edem	7,6	0,9	4,5	0,0
			5,6	0,0	1,5	0,0
<i>Poremećaji 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 izveštač procenio da bi mogla biti povezana sa primenom pemetrekseda.

\*\* Za sve stepene 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 naziv obuhvata povećanje kreatinina u serumu/krvi, 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, randomizovanih na terapiju pemetreksedom, obuhvataju: febrilnu neutropeniju, infekciju, smanjenje broja trombocita, dijareju, opstipaciju, alopeciju, pruritus/svrab, groznicu (bez neutropenije), površinske bolesti oka (uključujući konjunktivitis), pojačano suzenje, vrtoglavicu i motornu neuropatiju.

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

Ispitana je bezbednost kod pacijenata koji su randomizovani da primaju pemetreksed (N=800). Incidenca neželjenih reakcija je procenjena 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 pektoris, 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 hemoterapeuticima (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).

Retko su prijavljeni slučajevi radijacijskog „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 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 držati pod strogim 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 (za podešavanje pH);  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH).

#### 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 lekovima kao što je opisano u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice

Pemetrexed Alvogen, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 3 godine

Pemetrexed Alvogen, 500 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 3 godine

*Stabilnost rekonstituisanog rastvora i rastvora u kesama za infuziju*

Pripremljen prema uputstvu, rekonstituisani rastvor i rastvor za infuziju pemetrekseda ne sadrže antimikrobne konzervanse. Pripremljeni za upotrebu, rekonstituisani i infuzioni rastvori pemetrekseda su dokazano hemijski i fizički stabilni tokom 24 sata u frižideru (2 °C do 8 °C).

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 normalno ne bi trebalo da pređu 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvorena bočica

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je staklena bočica (tip I), 10 mL sadrži 100 mg pemetrekseda ili 25 mL sadrži 500 mg pemetrekseda, sa gumenim *lyo* čepom (od brombutil gume, obložen fluoropolimerom), aluminijskim prstenom i flip-off zatvaračem (koji nije u kontaktu sa lekom, boje slonovače za 100 mg, plave boje za 500 mg).

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi po jedna staklena bočica od 10 mL ili 25 mL i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

1. Tokom rekonstituisanja i daljeg razblaživanja pemetrekseda za primenu intravenskom infuzijom koristite aseptični metod.
2. Izračunajte dozu i broj potrebnih bočica leka Pemetrexed Alvogen. Svaka bočica sadrži malo više pemetrekseda da bi se lakše dobila deklarirana količina.
3. Rekonstituišite bočicu od 100 mg sa 4,2 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.**  
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.