

UPUTSTVO ZA LEK

Pemetreksed PharmaS, 500mg, 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 pročitacete:

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

1. Šta je lek Pemetreksed PharmaS i čemu je namenjen

Pemetreksed PharmaS je lek koji se koristi u terapiji karcinoma.

Lek Pemetreksed PharmaS 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.

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

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

Lek Pemetreksed PharmaS 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 primite lek Pemetreksed PharmaS

Lek Pemetreksed PharmaS ne smete primati:

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

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što primite lek Pemetreksed PharmaS:

Ako trenutno imate ili ste prethodno imali probleme sa bubrezima, možda nećete smeti da primite lek Pemetreksed PharmaS. 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 Pemetreksed PharmaS. 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 Pemetreksed PharmaS 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 Pemetreksed PharmaS.

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 Pemetreksed PharmaS, odstrani tu tečnost.

Deca i adolescenti

S obzirom na nedostatak iskustva s primenom leka Pemetreksed PharmaS kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, njegova primena kod pedijatrijske populacije nije opravdana.

Drugi lekovi i lek Pemetreksed PharmaS

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Obavestite Vašeg lekara ako uzimate lekove 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 nesteroidnih antiinflamatornih lekova iz grupe NSAIL, sa različitim trajanjem delovanja. U zavisnosti od planiranog datuma primene infuzije leka Pemetreksed PharmaS 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).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primite ovaj lek.

Trudnoća

Primenu leka Pemetreksed PharmaS u toku trudnoće treba izbegavati. Lekar će sa Vama razgovarati o mogućem potencijalnom riziku primene leka Pemetreksed PharmaS tokom trudnoće. Žene moraju koristiti efikasna kontraceptivna sredstva tokom terapijske primene leka Pemetreksed PharmaS.

Dojenje

Ukoliko dojite, to obavezno kažite Vašem lekaru.

U toku terapije lekom Pemetreksed PharmaS dojenje se mora prekinuti.

Plodnost

Muškarcima se savetuje da dok su na terapiji lekom Pemetreksed PharmaS i do 6 meseci nakon završetka lečenja ne planiraju potomstvo. Zbog toga je neophodno primenjivati efikasnu kontracepciju tokom lečenja lekom Pemetreksed PharmaS i do 6 meseci nakon završetka ovog lečenja. Ukoliko ipak želite potomstvo 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 Pemetreksed PharmaS može da izazove osećaj umora. Budite oprezni kada upravljate vozilom ili rukujete mašinama.

Lek Pemetreksed PharmaS sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži približno 54 mg natrijuma (2,35 mmol) po bočici, što odgovara 2,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma, prema preporukama SZO za odraslu osobu.

3. Kako se primenjuje lek Pemetreksed PharmaS

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

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

Kad se Pemetreksed PharmaS koristi u kombinaciji sa cisplatinom

Dozu koja Vam je potrebna izračunae 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 Pemetreksed PharmaS. 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 Pemetreksed PharmaS. 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 Pemetreksed PharmaS. Morate uzeti najmanje 5 doza tokom 7 dana, pre prve doze leka Pemetreksed PharmaS. Morate nastaviti sa uzimanjem folne kiseline još najmanje 21 dan nakon što ste dobili poslednju dozu leka Pemetreksed PharmaS. Dobićete, takođe, i injekciju vitamina B₁₂ (1000 mikrograma) u toku nedelje pre primene leka Pemetreksed PharmaS, a zatim otprilike približno svakih 9 nedelja (odnosno na svaka 3 ciklusa primene leka Pemetreksed PharmaS). Vitamin B₁₂ 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.

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.

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

- povišenu telesnu temperaturu 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 manji od uobičajenog, 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).
- 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 (povremeno) (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):

Nizak broj belih krvnih zrnaca

Niske koncentracije 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

Konstipacija (otežano pražnjenje creva)
Gubitak osećaja
Bubrezi: poremećeni rezultati analiza iz krvi

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave 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 trbuhu
Promena osećaja čula ukusa
Jetra: poremećeni rezultati analiza iz krvi
Suzenje očiju
Pojačana pigmentacija kože

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

Akutna bubrežna slabost (bubrežna insuficijencija)
Ubrzan srčani rad
Zapaljenje sluzokože jednjaka primećeno je pri primeni leka Pemetreksed PharmaS zajedno sa terapijom zračenjem
Kolititis (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 Pemetreksed PharmaS, 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 bili na zračenju pre, tokom ili nakon lečenja lekom Pemetreksed PharmaS
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 zračenju, i to u vremenu od nekoliko dana do nekoliko godina posle zračenja
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)

Nepoznata učestalost (ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Oticanje donjih ekstremiteta praćeno bolom i crvenilom
Povećano stvaranje mokraće
Žeđ i povećan unos vode
Hipernatemija – povećane koncentracije natrijuma u krvi

Zapaljenje kože koje se uglavnom javlja na donjim ekstremitetima a praćena je oticanjem, bolom i crvenilom.

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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Pemetreksed PharmaS

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Pemetreksed PharmaS posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Lek Pemetreksed PharmaS ne zahteva posebne uslove čuvanja.
Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja: upotrebiti odmah.

Pripremljen prema uputstvu, rekonstituisani rastvor i rastvor za infuziju pemetrekseda ne sadrže antimikrobne konzervanse. Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog i rastvora za infuziju pemetrekseda je dokazana tokom 24 sata u frižideru (na temperature od 2°C do 8°C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisan i razblažen rastvor se mora upotrebiti odmah. Ukoliko se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo biti duži od 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 Pemetreksed PharmaS

Aktivna supstanca je pemetreksed.
Jedna bočica sadrži 500 mg pemetrekseda (u obliku pemetreksed-dinatrijuma, hemipentahidrata).

Pomoćne supstance su: manitol; hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH); natrijum-hidroksid (za podešavanje pH).

Kako izgleda lek Pemetreksed PharmaS i sadržaj pakovanja

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Prašak bele do svetložute boje.

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (tip I), zapremine 25 mL, sa gumenim čepom (od brombutil gume, obložene elastomerom) i aluminijumskim prstenom sa *flip-off* poklopcem plave boje. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 500 mg pemetrekseda i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač**Nosilac dozvole:**

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD, Viline vode bb, Beograd-Palilula

Proizvođač:

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

2. SYNTHON HISPANIA, S.L., C/Castello n°1, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Španija

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

Decembar, 2022.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-04714-21-001 od 30.12.2022.

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

Terapijske indikacije

Maligni mezoteliom pleure

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

Nemikrocelularni karcinom pluća

Lek Pemetreksed PharmaS je u kombinaciji sa cisplatinom indikovano kao prva terapijska linija kod pacijenata sa lokalno uznapređovanim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća ukoliko nije predominantno prisutna skvamozna ćelijska histologija (videti odeljak „Farmakodinamski podaci” u Sažetku karakteristika leka).

Lek Pemetreksed PharmaS je indikovano kao monoterapija za terapiju održavanja kod lokalno uznapređovalog 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 Sažetku karakteristika leka).

Lek Pemetreksed PharmaS je indikovano u obliku monoterapije kao druga terapijska linija za lečenje pacijenata sa lokalno uznapređovanim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća ukoliko nije predominantno skvamozne ćelijske histologije (videti odeljak „Farmakodinamski podaci” u Sažetku karakteristika leka).

Doziranje i način primene

Doziranje

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

Lek Pemetreksed PharmaS u kombinaciji sa cisplatinom

Preporučena doza leka Pemetreksed PharmaS je 500 mg/m² površine tela, primenjena u obliku intravenske infuzije u trajanju od najkraće 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza cisplatina je 75 mg/m² 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).

Lek Pemetreksed PharmaS kao pojedinačna terapija

Za lečenje pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća nakon prethodno sprovedene hemioterapije, preporučena doza leka Pemetreksed PharmaS je 500 mg/m² 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” u Sažetku karakteristika 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” u Sažetku karakteristika 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 B₁₂ (1000 mikrograma), a potom po jednu i.m. injekciju na svaka tri terapijska ciklusa. Sve kasnije injekcije vitamina B₁₂ 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 ≥ 1500 ćelija/mm³, a broj trombocita mora da bude ≥ 100000 ćelija/mm³. Klirens kreatinina mora da bude ≥ 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 ≤ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti. Vrednosti alkalne fosfataze, AST i ALT od ≤ 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 Pemetreksed PharmaS u monoterapiji ili u kombinaciji sa cisplatinom.

Tabela 1: Tabela za modifikovanje doze leka Pemetreksed PharmaS (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - hematološka toksičnost	
Najmanji ANC $< 500/\text{mm}^3$ i najmanji broj trombocita $\geq 50000/\text{mm}^3$	75% prethodne doze (i lek Pemetreksed PharmaS i cisplatin)
Najmanji broj trombocita $< 50000/\text{mm}^3$ nezavisno od najmanjeg ANC	75% prethodne doze (i lek Pemetreksed PharmaS i cisplatin)
Najmanji broj trombocita $< 50000/\text{mm}^3$ sa krvarenjem ^a , nezavisno od najmanjeg ANC	50% prethodne doze (i lek Pemetreksed PharmaS 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 Pemetreksed PharmaS 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 Pemetreksed PharmaS (u monoterapiji ili u kombinaciji) i cisplatina - nehematološka toksičnost^{a,b}		
	Doza leka Pemetreksed PharmaS (mg/m²)	Doza cisplatina (mg/m²)
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 leka Pemetreksed PharmaS i cisplatina u slučaju neurotoksičnosti. Ukoliko se registruje neurotoksičnost 3. ili 4. stepena, terapija se mora prekinuti.

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

Stepen po CTC ^a	Doza leka Pemetreksed PharmaS	Doza cisplatina (mg/m ²)
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 Pemetreksed PharmaS 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 Pemetreksed PharmaS 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 ≥ 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; zbog toga se primena pemetrekseda kod ovih pacijenata ne preporučuje (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije utvrđen odnos između vrednosti AST (SGOT), ALT (SGPT) ili ukupnog bilirubina i farmakokinetike pemetrekseda. Međutim, nisu posebno ispitivani pacijenti sa oštećenjem funkcije 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 Pemetreksed PharmaS, videti odeljak „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”.

Lek Pemetreksed PharmaS se mora primenjivati putem intravenske infuzije tokom najkraće 10 minuta prvog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za instrukcije o rekonstituciji i razblaživanju leka Pemetreksed PharmaS

pre primene, videti odeljak „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”.

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 medicinskim preparatima.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:

3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja: upotrebiti odmah

Pripremljen prema uputstvu, rekonstituisani rastvor i rastvor za infuziju pemetrekseda ne sadrže antimikrobne konzervanse. Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog i rastvora za infuziju pemetrekseda je dokazana tokom 24 sata u frižideru (na temperature od 2°C do 8°C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisan i razblažen rastvor se mora upotrebiti odmah. Ukoliko se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvorena bočica

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (tip I), zapremine 25 mL, sa gumenim čepom (od brombutil gume, obložene elastomerom) i aluminijumskim prstenom sa *flip-off* poklopcem plave boje. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 500 mg pemetrekseda 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 Pemetreksed PharmaS. 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 materijal 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. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.