

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**ПЕМЕТРЕКСЕД-НАТИВ**

**Регистрационный номер:** ЛП-004216

**Торговое наименование препарата:** Пеметрексед-натив

**Международное непатентованное наименование:** пеметрексед

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

**Состав на 1 флакон:**

	Количество, мг	
	100 мг	500 мг
<i>Действующее вещество:</i>		
Пеметрекседа динатрия гептагидрат	142,7	713,5
в пересчете на пеметрексед	100,0	500,0
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Маннитол	100,0	500,0
Натрия гидроксида раствор 1М или хлористоводородной кислоты раствор 1М	до pH 6,8 – 7,2	до pH 6,8 – 7,2

**Описание**

Пористая аморфная масса от белого до светло-жёлтого или светло желтого с зеленоватым оттенком цвета. Допускается комкование.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антимаболит.

**Код АТХ:** L01BA04.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Пеметрексед является антагонистом фолиевой кислоты, действующим на многие мишени ее метаболизма и ингибирующим *in vitro* тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу (GARFT), которые являются ключевыми фолат-зависимыми ферментами при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Пеметрексед поступает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и белковых фолат-связывающих транспортных систем. Поступая в клетку,

пеметрексед быстро и эффективно превращается в полиглутаматные формы с помощью фермента фолилполиглутаматсинтетазы.

Полиглутаматные формы задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами TS и GARFT. Полиглутаминирование – это процесс, зависимый от времени и концентрации, который встречается в опухолевых клетках и в меньшей степени в нормальных тканях. У полиглутаминированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие чего увеличивается действие пеметрекседа в опухолевых клетках.

При комбинированном применении пеметрекседа и цисплатина в исследованиях *in vitro* наблюдался синергизм противоопухолевого действия.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание и распределение*

Постоянный объем распределения пеметрекседа равен 9 л/м<sup>2</sup>. Около 81 % пеметрекседа связывается с белками плазмы крови. Связывание не нарушается при выраженной почечной недостаточности.

#### *Метаболизм*

Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

#### *Выведение*

От 70 до 90 % пеметрекседа выделяется почками в неизменном виде в первые 24 часа после введения. Общий плазменный клиренс пеметрекседа составляет 92 мл/мин, и период полувыведения из плазмы крови составляет 3,5 часа у пациентов с нормальной функцией почек.

### **Показания к применению**

- Местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого;
- злокачественная мезотелиома плевры.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов < 1 500/мкл, тромбоцитов < 100 000/мкл);
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) < 45 мл/мин);
- беременность, период грудного вскармливания;

- детский возраст (отсутствуют данные по безопасности и эффективности применения);
- одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки.

### **С осторожностью**

- При нарушениях функции печени;
- при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркте миокарда и нарушении мозгового кровообращения.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат **Пеметрексед-натив** противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Пеметрексед вводится внутривенно капельно в течение 10 минут.

#### ***Местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого***

*Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином*

Рекомендованная доза препарата **Пеметрексед-натив** – 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводится в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне гидратации (см. инструкцию по применению цисплатина) приблизительно через 30 минут после введения пеметрекседа в первый день каждого 21-дневного цикла.

*Поддерживающая химиотерапия у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии терапии на основе производных платины. Монотерапия*

Рекомендованная доза препарата **Пеметрексед-натив** – 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла.

*Вторая линия терапии. Монотерапия*

Рекомендованная доза препарата **Пеметрексед-натив** – 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла.

#### ***Злокачественная мезотелиома плевры***

*Комбинированное лечение с цисплатином*

Рекомендованная доза препарата **Пеметрексед-натив** – 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводится в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне гидратации (см. инструкцию по применению цисплатина) приблизительно через 30 минут после введения пеметрекседа в первый день каждого 21-дневного цикла.

### ***Рекомендации перед началом применения пеметрекседа***

Назначение дексаметазона (или его аналога) в дозе 4 мг 2 раза в сутки за 1 день до начала лечения пеметрекседом, в день введения и последующий день после введения пеметрекседа снижает частоту и выраженность дерматологических реакций.

Для уменьшения токсичности пациентам, получающим пеметрексед, должны быть назначены лекарственные средства фолиевой кислоты или мультивитамины, содержащие фолиевую кислоту, обеспечивающие ее суточную потребность. Фолиевая кислота (от 350 мкг до 1000 мкг, в среднем 400 мкг) должна назначаться как минимум 5 дней в течение 7 дней перед первым введением пеметрекседа, во время всего цикла лечения и в течение 21 дня после последнего введения пеметрекседа.

Пациентам также необходимо однократно ввести витамин В<sub>12</sub> в дозе 1000 мкг внутримышечно в период 7 дней перед первым введением пеметрекседа и затем через каждые 3 цикла после начала лечения. Последующие введения витамина В<sub>12</sub> в той же дозе могут проводиться в день введения пеметрекседа.

### ***Наблюдение***

Для всех пациентов, получающих пеметрексед, рекомендуется проводить наблюдение перед каждым введением препарата ***Пеметрексед-натив*** по клиническому анализу крови, включая определение лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Для оценки функции почек и печени перед каждым введением пеметрекседа следует проводить биохимический анализ крови. Перед началом каждого цикла химиотерапии абсолютное число нейтрофилов (АЧН) должно составлять  $\geq 1\,500$  клеток/мм<sup>3</sup>, число тромбоцитов –  $\geq 100\,000$  клеток/мм<sup>3</sup>, концентрация общего билирубина –  $\leq 1,5$  раза от верхней границы нормы (ВГН), щелочной фосфатазы, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз  $\leq 3$  раз от ВГН или  $\leq 5$  раз от ВГН при наличии метастазов в печени.

### ***Рекомендации по снижению дозы***

Коррекцию дозы препарата ***Пеметрексед-натив*** перед повторными циклами следует проводить, основываясь на наиболее низком из гематологических показателей или на максимально выраженной негематологической токсичности в течение предыдущего цикла лечения. Лечение может быть отсрочено с целью восстановления от проявлений токсичности. По мере восстановления лечение следует продолжить в соответствии с рекомендациями, приведенными в Таблицах 1-3, которые относятся к применению пеметрекседа в монотерапии или в комбинации с цисплатином.

Таблица 1.

<b>Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина</b>	
<b>Гематологическая токсичность</b>	<b>Коррекция дозы (мг/м<sup>2</sup>)</b>
Минимальное содержание нейтрофилов < 500/мкл и минимальное содержание тромбоцитов $\geq 50\ 000$ /мкл	75 % от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50 000/мкл независимо от минимального содержания нейтрофилов	75 % от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50 000/мкл с кровотечением* независимо от минимального содержания нейтрофилов	50 % от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)

\*Эти критерии соответствуют определению кровотечения  $\geq 2$  степени тяжести в соответствии с критериями общей токсичности Национального института рака (NCI-CTC).

При развитии негематологической токсичности (исключая нейротоксичность)  $\geq 3$  степени тяжести лечение необходимо отложить до восстановления показателей, соответствующих значению перед началом лечения. Далее терапию необходимо продолжить в соответствии с рекомендациями, приведенными в Таблице 2.

Таблица 2.

<b>Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина</b>		
<b>Негематологическая токсичность***</b>	<b>Доза пеметрекседа (мг/м<sup>2</sup>)</b>	<b>Доза цисплатина (мг/м<sup>2</sup>)</b>
Любая токсичность 3 или 4 степени тяжести, за исключением воспаления слизистой оболочки	75 % от предыдущей дозы	75 % от предыдущей дозы
Диарея, требующая госпитализации (независимо от степени тяжести), или диарея 3 или 4 степени тяжести	75 % от предыдущей дозы	75 % от предыдущей дозы
Воспаление слизистой оболочки 3 или 4 степени тяжести	50 % от предыдущей дозы	100 % от предыдущей дозы

\*Согласно критериям NCI-CTC.

\*\*Исключая нейротоксичность.

В случае нейротоксичности рекомендованная коррекция дозы пеметрекседа и цисплатина представлена в Таблице 3. При нейротоксичности 3 или 4 степени тяжести лечение необходимо отменить.

Таблица 3.

Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Степень нейротоксичности	Доза пеметрекседа (мг/м <sup>2</sup> )	Доза цисплатина (мг/м <sup>2</sup> )
0-1	100 % от предыдущей дозы	100 % от предыдущей дозы
2	100 % от предыдущей дозы	50 % от предыдущей дозы

Лечение пеметрекседом следует отменить, если у пациента отмечается гематологическая и негематологическая токсичность 3 или 4 степени тяжести после двух снижений доз, или немедленно отменить при наличии нейротоксичности 3 или 4 степени тяжести.

### ***Отдельные группы пациентов***

#### *Пациенты пожилого и старшего возрастов*

Данные о повышении риска развития нежелательных реакций у пациентов 65 лет и старше отсутствуют. Режим снижения доз соответствует общим рекомендациям.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

При показателях КК не менее 45 мл/мин коррекции дозы и режима введения пеметрекседа не требуется. Пациентам с КК менее 45 мл/мин применение пеметрекседа не рекомендуется (в связи с недостаточностью данных по применению пеметрекседа у данной категории пациентов).

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Недостаточно данных по применению пеметрекседа у пациентов с нарушениями функции печени с превышением концентрации билирубина больше, чем в 1,5 раза от ВГН, или превышением активности аминотрансфераз больше, чем в 3 раза от ВГН (при отсутствии метастазов в печени), или больше, чем в 5 раз от ВГН (при наличии метастазов в печени).

### ***Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий***

1. В качестве растворителя используется только 0,9 % раствор натрия хлорида.
2. Для препарата дозировкой **100 мг**: для получения раствора для инфузий содержимое флакона (100 мг) растворяют в 4,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл (приблизительно). Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустимо изменение цвета раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтого цвета.
3. Для препарата дозировкой **500 мг**: для получения раствора для инфузий содержимое флакона (500 мг) растворяют в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл. Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения

лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустимо изменение цвета раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтого цвета.

#### ***Необходимо дополнительное разведение***

4. Соответствующий объем полученного раствора пеметрекседа нужно дополнительно развести до 100 мл 0,9 % раствором натрия хлорида.

5. Перед введением раствор пеметрекседа необходимо осмотреть на наличие частиц и изменение цвета.

6. Раствор для введения необходимо использовать немедленно или в течение 24 часов при условии хранения при температуре 2-8 °С, так как пеметрексед и рекомендуемый растворитель не содержат антибактериальных консервантов. Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

#### **Побочное действие**

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом (местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: «очень часто» ( $\geq 10\%$ ), «часто» ( $< 10\%$  и  $\geq 1\%$ ), «нечасто» ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), «редко» ( $< 0,1\%$ ):

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто* – лейкопения, нейтропения, анемия; *часто* – тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто* – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея; *часто* – запор, боль в животе.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто* – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто* – сыпь/шелушение; *часто* – кожный зуд, алопеция, мультиформная эритема.

*Нарушения со стороны нервной системы: часто* – сенсорная или моторная нейропатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – повышение концентрации сывороточного креатинина.

*Нарушения со стороны сердца: нечасто* – суправентрикулярная аритмия.

*Нарушения со стороны иммунной системы: часто* – аллергические реакции.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто* – повышенная утомляемость; *часто* – лихорадка, присоединение вторичных инфекций без нейтропении, фебрильная нейтропения.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином (местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: «очень часто» ( $\geq 10\%$ ), «часто» ( $< 10\%$  и  $\geq 1\%$ ), «нечасто» ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), «редко» ( $< 0,1\%$ ):

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто* – лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто* – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор; *часто* – диспепсия, изжога.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто* – повышение активности АЛТ и АСТ; *нечасто* – повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто* – алопеция; *часто* – сыпь/шелушение.

*Нарушения со стороны нервной системы: часто* – сенсорная нейропатия, нарушение вкуса; *нечасто* – моторная нейропатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто* – повышение концентрации сывороточного креатинина; *часто* – снижение клиренса креатинина, почечная недостаточность.

*Нарушения со стороны сердца: нечасто* – аритмия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто* – боль в грудной клетке.

*Нарушения со стороны органа зрения: часто* – конъюнктивит.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто* – повышенная утомляемость; *часто* – присоединение вторичных инфекций, обезвоживание, фебрильная нейтропения, повышение температуры тела.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии (местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: «очень часто» ( $\geq 10\%$ ), «часто» ( $< 10\%$  и  $\geq 1\%$ ), «нечасто» ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), «редко» ( $< 0,1\%$ ):

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто* – анемия; *часто* – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто* – тошнота, анорексия; *часто* – рвота, воспаление слизистых оболочек/стоматит, диарея, запор.



*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто* – повышение активности АЛТ и АСТ.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь/шелушение, алоpecia, кожный зуд; *нечасто* – мультиформная эритема.

*Нарушения со стороны нервной системы: часто* – сенсорная и моторная нейропатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение клубочковой фильтрации, почечная недостаточность.

*Нарушения со стороны сердца: нечасто* – суправентрикулярная аритмия.

*Нарушения со стороны сосудов: нечасто* – тромбоэмболия легочной артерии.

*Нарушения со стороны органа зрения: часто* – конъюнктивит, повышенное слезоотделение.

*Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто* – аллергические реакции.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто* – повышенная утомляемость; *часто* – отеки, болевой синдром, фебрильная нейтропения, присоединение вторичных инфекций, лихорадка без нейтропении, головокружение.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином (злокачественная мезотелиома плевры) с добавлением фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: «очень часто» ( $\geq 10\%$ ), «часто» ( $< 10\%$  и  $\geq 1\%$ ), «нечасто» ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), «редко» ( $< 0,1\%$ ):

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто* – лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто* – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор; *часто* – диспепсия.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто* – повышение активности АЛТ, АСТ и ГГТ.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто* – сыпь, алоpecia; *часто* – крапивница.

*Нарушения со стороны нервной системы: очень часто* – сенсорная нейропатия; *часто* – нарушение вкуса; *нечасто* – моторная нейропатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто* – повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение клиренса креатинина; *часто* – почечная недостаточность.

*Нарушения со стороны сердца: нечасто* – аритмия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – боль в грудной клетке.*

*Нарушения со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит.*

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышенная утомляемость; часто – обезвоживание, фебрильная нейтропения, присоединение вторичных инфекций, повышение температуры тела.*

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении пеметрекседа в других клинических исследованиях

Серьезные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нежелательные явления, включая инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, наблюдались нечасто при применении пеметрекседа в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами; при этом в основном у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых нарушений.

Также нечасто сообщалось о случаях панцитопении, эзофагита/лучевого эзофагита.

В редких случаях отмечалось развитие гепатита, потенциально тяжелой степени. При применении пеметрекседа были зарегистрированы случаи колита (в том числе кишечные и ректальные кровотечения, иногда с летальным исходом; перфорация стенки кишки; некроз стенки кишки и воспаление слепой кишки) и интерстициального пневмонита с дыхательной недостаточностью, иногда с летальным исходом (нечасто).

По результатам клинических исследований приблизительно у 1 % пациентов отмечалось развитие сепсиса, в некоторых случаях с летальным исходом.

Постмаркетинговые данные:

Нечасто – отеки, ишемия конечностей, в некоторых случаях с развитием некроза, острая почечная недостаточность, лучевой пневмонит; редко – у пациентов, ранее получавших лучевую терапию, отмечались случаи повторного развития кожных реакций, подобных лучевым (анамнестическая реакция на облучение) при последующем назначении пеметрекседа; также были зарегистрированы случаи буллезного дерматита, включающие синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях с летальным исходом; редко сообщалось о случаях развития гемолитической анемии, анафилактического шока.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Ожидаемые осложнения передозировки пеметрекседа включают угнетение функции костного мозга, проявляющееся нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией. Также

могут наблюдаться присоединение вторичных инфекций, диарея, воспаление слизистых оболочек, сыпь.

### *Лечение*

Симптоматическое, включая немедленное применение кальция фолината или фолиновой кислоты.

В случае подозрения на передозировку пеметрекседа следует регулярно контролировать клинический анализ крови.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что пеметрексед активно секретируется посредством ОАТЗ (переносчик органических анионов человека 3 типа).

Совместное применение с нефротоксичными лекарственными средствами (такими, как аминогликозиды, «петлевые» диуретики, платиносодержащие лекарственные средства, циклоспорин) и/или лекарственными средствами, выводящимися почками посредством канальцевой секреции (например, пробенецид), может привести к снижению клиренса пеметрекседа.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что пеметрексед минимально взаимодействует с лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментами CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2.

Фармакокинетика пеметрекседа не меняется при применении фолиевой кислоты внутрь, витамина B<sub>12</sub> внутримышечно и при комбинированном применении с цисплатином. Общий клиренс производных платины не нарушается при применении пеметрекседа.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в высоких дозах (например, ибупрофена более 1600 мг/сутки или ацетилсалициловой кислоты более 1300 мг/сутки) одновременно с терапией пеметрекседом даже у пациентов с нормальной функцией почек (КК  $\geq$  80 мл/мин) может привести к снижению клиренса пеметрекседа и усилению его побочного действия.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 45-79 мл/мин) не рекомендуется применение НПВП с коротким периодом полувыведения в течение 2-х дней перед применением пеметрекседа, в день применения и на протяжении 2-х дней после применения пеметрекседа.

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии между пеметрекседом и НПВП с большим периодом полувыведения (пироксикам, рофекоксиб) пациенты с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести, получающие НПВП, должны прервать их применение минимум за 5 дней до введения пеметрекседа, в день введения и

в течение 2-х дней после введения пеметрекседа. Если требуется совместное применение НПВП, пациентам необходим строгий мониторинг токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Пеметрексед несовместим с раствором Рингера лактата и раствором Рингера. Совместное применение пеметрекседа с другими лекарственными средствами и растворами не исследовано и поэтому не рекомендуется (за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида).

При одновременном применении с живыми ослабленными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его нежелательных реакций и/или снижение выработки антител в организме пациента в ответ на введение вакцины.

При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами следует регулярно контролировать Международное нормализованное отношение (МНО).

### **Особые указания**

Препарат *Пеметрексед-натив* должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью пеметрекседа.

Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.

Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови.

Перед началом применения препарата *Пеметрексед-натив* абсолютное количество нейтрофилов должно составлять  $\geq 1\ 500$  в мкл, тромбоцитов  $\geq 100\ 000$  в мкл.

Назначение фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> снижает токсичность пеметрекседа и необходимость редукции дозы при гематологической и негематологической токсичности 3 и 4 степени тяжести, таких как нейтропения, фебрильная нейтропения и инфекция с нейтропенией 3 и 4 степени тяжести.

Назначение дексаметазона (или его аналога) в дозе 4 мг 2 раза в сутки за 1 день до начала лечения пеметрекседом, в день введения и последующий день после введения пеметрекседа снижает частоту и выраженность дерматологических реакций.

Влияние наличия выпота в серозных полостях (асцита или плеврита) на действие пеметрекседа окончательно не известно. У пациентов с выпотом в серозных полостях, находящихся в стабильном состоянии, не было отмечено различий в концентрациях пеметрекседа в плазме крови, вводимого в стандартной дозе, или его клиренса по

сравнению с пациентами без такового выпота. Таким образом, следует рассмотреть возможность дренирования выпота перед началом лечения пеметрекседом, однако это не является обязательным условием.

Во время терапии пеметрекседом и как минимум в течение 6-ти месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции.

#### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

Влияние пеметрекседа на способность управлять транспортными средствами не изучено. Однако пеметрексед может вызывать повышенную утомляемость, поэтому пациентам, у которых наблюдается повышенная утомляемость, не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 500 мг.

По 100 мг или 500 мг пеметрекседа во флаконах вместимостью 10 мл или 50 мл из бесцветного стекла первого гидролитического класса, герметично закупоренных пробками из резины, закрытых колпачками алюминий-пластиковыми.

На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Восстановленный раствор препарата хранить при температуре 2-8 °С не более 24 часов.

#### **Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.