

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.06.2019 № 1268

Реєстраційне посвідчення
№ UA/17452/01/01
№ UA/17452/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони Здоров'я України
11.01.2020 № 41

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Пеметрексед КРКА
(Pemetrexed KRKA)

Склад:

діюча речовина: пеметрексед;

1 флакон містить 100 мг або 500 мг пеметрекседу (у вигляді пеметрекседу динатрію геміпентагідрату);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кислота хлористоводнева, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: від білого до світло-жовтого або зелено-жовтого кольору ліофілізована маса або порошок.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Структурні аналоги фолієвої кислоти.
Код АТХ L01B A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Пеметрексед КРКА (пеметрексед) є протипухлинним антифолатним засобом різноспрямованої дії, внаслідок якої порушуються основні фолатозалежні метаболічні процеси, необхідні для реплікації клітин.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що пеметрексед діє як антифолатний засіб різноспрямованої дії шляхом пригнічення тимідилатсинтази (ТС), дегідрофолатредуктази (ДФР) і гліцинамід-рибонуклеотид-формілтрансферази (ГАРФТ), які є основними фолатзалежними ферментами для біосинтезу тимідину та пуринових нуклеотидів *de novo*. Транспорт пеметрекседу до клітини відбувається за рахунок як редукованого переносника фолатів, так і транспортних систем мембранного протеїну, що зв'язує фолати. Потрапивши до клітини, пеметрексед швидко трансформується в поліглютаматні форми за допомогою ферменту фолілполіглютаматсинтази. Поліглютаматні форми кумуються в клітинах і є навіть більш сильними інгібіторами ТС і ГАРФТ. Поліглютаматія є процесом, що залежить від часу та концентрації і відбувається в пухлинних клітинах і меншою мірою – у здорових тканинах. Поліглютаматні метаболіти мають більш тривалий внутрішньоклітинний період напіввиведення, що призводить до більш тривалої дії препарату у злоякісних клітинах.

Досліди з клітинною лінією мезотеліоми MStO-211H продемонстрували синергічні ефекти при комбінуванні пеметрекседу з цисплатином.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості пеметрекседу досліджувалися у 426 онкохворих пацієнтів із різноманітними солідними пухлинами після застосування монотерапії пеметрекседу шляхом 10-хвилинної інфузії у дозі від 0,2 до 838 мг/м². Пеметрексед має сталий об'єм розподілу, що дорівнює 9 л/м². Дослідження *in vitro* показали, що приблизно 81 % пеметрекседу зв'язується з протеїнами плазми. Ступінь ниркової недостатності не впливає на зв'язування.

Пеметрексед підлягає обмеженому печінковому метаболізму. 70–90 % введеної дози пеметрекседу виводиться переважно із сечею в незміненому вигляді протягом 24 годин після застосування. Дослідження *in vitro* показали, що пеметрексед активно виводиться ОАТЗ (транспортер органічних аніонів).

Загальний плазмовий кліренс пеметрекседу становить 91,8 мл/хв, а період напіввиведення з плазми – 3,5 години у пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну 90 мл/хв). Різниця в кліренсі у пацієнтів є помірною та становить 19,3 %. Загальний системний вплив пеметрекседу (AUC) та максимальна концентрація в плазмі зростають пропорційно підвищенню дози. Фармакокінетика пеметрекседу є сталою протягом множинних циклів лікування.

На фармакокінетичні властивості пеметрекседу не впливає супутнє застосування цисплатину. Додаткове пероральне застосування фолієвої кислоти та внутрішньом'язове застосування вітаміну В₁₂ не впливає на фармакокінетику пеметрекседу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Злоякісна мезотеліома плеври.

Пеметрексед КРКА в комбінації з цисплатином показаний для лікування раніше нелікованих пацієнтів зі злоякісною нерезектабельною плевральною мезотеліомою, які раніше ніколи не отримували хіміотерапію.

Недрібноклітинний рак легень.

Пеметрексед КРКА в комбінації з цисплатином показаний для лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплоскоклітинний рак легень у першій лінії хіміотерапії.

Пеметрексед КРКА як монотерапія показаний для підтримуючого лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплоскоклітинний рак легень, у яких не було прогресування захворювання після хіміотерапії препаратами платини.

Пеметрексед КРКА як монотерапія показаний для лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплоскоклітинний рак легень у другій лінії хіміотерапії.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Супутнє застосування вакцини проти жовтої лихоманки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі заходи безпеки.

Як і під час роботи з іншими потенційно отруйними протипухлинними агентами, слід приділяти велику увагу заходам безпеки при приготуванні та застосуванні розчину пеметрекседу для інфузій. Рекомендується використовувати рукавички. У разі, якщо розчин пеметрекседу потрапив на шкіру, негайно промийте шкіру водою з милом. Якщо розчин пеметрекседу потрапив на слизову оболонку, промийте водою. Пеметрексед не викликає пухирів. Не існує специфічного антидоту для усунення крововиливів у результаті застосування пеметрекседу. Було зареєстровано декілька випадків крововиливів, спричинених пеметрекседом, які не були віднесені до серйозних. Крововиливи потрібно лікувати згідно з локальними стандартами щодо препаратів, які не є вазикантами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пеметрексед виводиться переважно нирками в незміненому вигляді шляхом каналцевої секреції або, у значно меншій кількості, клубочкової фільтрації. Супутнє застосування нефротоксичних препаратів

(наприклад, аміноглікозидів, петльових діуретиків, препаратів платини, циклоспорину) може призводити до зниження кліренсу пеметрекседу. Подібні комбінації слід застосовувати з обережністю. За необхідності кліренс креатиніну слід ретельно контролювати.

Супутнє застосування речовин, які також виводяться шляхом канальцевої секреції (наприклад, пробенецид, пеніцилін), потенційно може призводити до зниження кліренсу пеметрекседу. Слід з обережністю комбінувати ці лікарські засоби з пеметрекседом. За необхідності кліренс креатиніну слід ретельно контролювати.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв) високі дози нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), таких як ібупрофен (>1600 мг/добу) та ацетилсаліцилова кислота ($\geq 1,3$ г/добу), можуть знижувати виведення пеметрекседу і, таким чином, підвищувати частоту виникнення побічних реакцій. Тому слід з обережністю призначати високі дози НПЗП або ацетилсаліцилової кислоти разом з пеметрекседом пацієнтам з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв).

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 45–79 мл/хв) супутнього застосування пеметрекседу з НПЗП (наприклад ібупрофеном) або ацетилсаліцилової кислоти у високих дозах слід уникати протягом 2 днів до застосування пеметрекседу, в день його застосування та протягом 2 днів після цього (див. розділ «*Особливості застосування*»).

За відсутності даних відносно потенційної взаємодії з НПЗП, які мають тривалий період напіввиведення, таких як піроксикам або рофекоксиб, супутнє застосування цих препаратів пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості слід припинити щонайменше за 5 днів до застосування пеметрекседу, в день його застосування та протягом 2 днів після цього (див. розділ «*Особливості застосування*»). Якщо супутнє застосування НПЗП необхідне, слід ретельно контролювати стан пацієнта щодо явищ токсичності, особливо мієлосупресії та шлунково-кишкової токсичності.

Пеметрексед піддається незначному метаболізму в печінці. Результати досліджень *in vitro* з мікросомами печінки людини дають можливість припустити, що пеметрексед клінічно значуще не інгібує метаболічний кліренс препаратів, які метаболізуються за допомогою ферментів CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 і CYP1A2.

Взаємодії, притаманні усім цитотоксичним препаратам

Через підвищений ризик тромбоемболії онкохворим часто застосовують антикоагулянтну терапію. Висока індивідуальна варіабельність коагуляційного статусу протягом хвороби та ймовірність взаємодії між пероральними антикоагулянтами та препаратами для протипухлинної хіміотерапії вимагають більш частого визначення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), якщо було прийнято рішення про застосування пероральних антикоагулянтів таким пацієнтам.

Сумісне застосування протипоказане

Вакцина проти жовтої лихоманки: Ризик розвитку летальної генералізованої вакцинної хвороби (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасний прийом не рекомендується

Живі ослаблені вакцини (крім вакцини проти жовтої лихоманки, сумісне застосування з якою протипоказане): Ризик розвитку системного, можливо летального, захворювання. Ризик підвищується у разі, якщо пацієнт вже має імуносупресію через основне захворювання. У такому випадку слід використовувати інактивовану вакцину, якщо така існує (поліомієліт) (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Пеметрексед може пригнічувати функцію кісткового мозку, що клінічно проявляється у вигляді нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії (або панцитопенії) (див. розділ «Побічні реакції»). Мієлосупресія зазвичай є токсичністю, яка обмежує дозу. Мієлосупресію у пацієнтів потрібно контролювати протягом лікування. Пеметрексед не слід застосовувати пацієнтам поки абсолютне число нейтрофілів (АЧН) не повернеться до значення ≥ 1500 клітин/мм³, а число тромбоцитів – до показника ≥ 100000 клітин/мм³. Зменшення дози в наступних курсах має ґрунтуватися на показниках,

що спостерігалися протягом попереднього курсу лікування: мінімальне значення АЧН, кількість тромбоцитів та максимально сильні прояви негематологічної токсичності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За умови попереднього застосування фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ спостерігалися менша загальна токсичність і менш часті прояви гематологічної і негематологічної токсичності 3/4-го ступеня тяжкості, такі як нейтропенія, фебрильна нейтропенія та інфекція на фоні нейтропенії 3/4-го ступеня. Тому пацієнти, які отримують терапію пеметрекседом, повинні отримувати фолієву кислоту та вітамін В₁₂ з профілактичною метою для зменшення токсичності, пов'язаної з терапією (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції з боку шкіри спостерігалися у пацієнтів, які не отримували премедикацію кортикостероїдами. Попереднє лікування дексаметазоном (або еквівалентним препаратом) може зменшувати кількість випадків і тяжкість шкірних реакцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам із кліренсом креатиніну <45 мл/хв обмежений. Тому не слід застосовувати пеметрексед пацієнтам із кліренсом креатиніну <45 мл/хв (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 45–79 мл/хв) рекомендовано уникати прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), таких як ібупрофен та аспірин (у дозі >1,3 г/добу) протягом 2 діб до введення пеметрекседу, в день його застосування та протягом 2 днів після цього (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості, які визнані прийнятними для проведення терапії пеметрекседом, терапію НПЗП з тривалим періодом напіввиведення потрібно припинити за 5 днів до лікування, не застосовувати їх в день введення пеметрекседу та протягом 2 днів після його введення.

Тяжкі ниркові розлади, у тому числі гостра ниркова недостатність, спостерігалися як при монотерапії пеметрекседом, так і при його застосуванні в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами. Більшість пацієнтів, у яких виникали такі розлади, мали попередні фактори ризику виникнення ниркових розладів, наприклад, зневоднення, артеріальну гіпертензію або діабет. У післяресстраційному періоді застосування пеметрекседу окремо або з іншими хіміотерапевтичними засобами також повідомлялося про розвиток нефрогенного нецукрового діабету і гострого некрозу каналців. Більшість цих явищ зникали після відміни пеметрекседу. Пацієнтів потрібно регулярно контролювати на предмет розвитку гострого каналцевого некрозу, зниження функції нирок, а також ознак і симптомів нефрогенного нецукрового діабету (такі як гіпернатріємія).

Вплив рідини у третьому просторі, наприклад, плеврального випоту та асцити, на дію пеметрекседу у повній мірі не встановлений. У дослідженні пеметрекседу 2-ї фази за участі 31 пацієнта із солідними пухлинами зі стабільними рівнями рідини у третьому просторі не було виявлено різниці у нормалізованій за дозою концентрації в плазмі або кліренсі пеметрекседу порівняно з пацієнтами, у яких не було рідини у третьому просторі. Таким чином, перед призначенням пеметрекседу пацієнтам з наявною рідиною у третьому просторі слід розглянути питання про доцільність дренажування, хоча воно не завжди є необхідним.

Спостерігалось тяжке зневоднення, обумовлене шлунково-кишковою токсичністю пеметрекседу у комбінації з цисплатином. З огляду на це, пацієнти повинні отримувати належну протиблювотну терапію та відповідну гідратацію до та/або після лікування.

Серйозні кардіоваскулярні події, у тому числі інфаркт міокарда, та цереброваскулярні порушення нечасто спостерігалися у ході клінічних досліджень пеметрекседу, зазвичай при призначенні комбінації пеметрекседу з іншими цитотоксичними засобами. Більшість пацієнтів, у яких були зареєстровані такі випадки, вже мали кардіоваскулярні фактори ризику (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість онкохворих пацієнтів мають імунодепресивний статус. Через це сумісне застосування живих ослаблених вакцин не рекомендовано (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пеметрексед може спричинити генетичні порушення. Статевозрілим чоловікам не рекомендується планувати батьківство під час лікування пеметрекседом та протягом 6 місяців після терапії.

Рекомендується використовувати засоби контрацепції або утримуватися від статевих контактів. Враховуючи здатність пеметрекседу спричинити необоротне безпліддя, чоловікам рекомендується отримати консультацію спеціаліста щодо зберігання сперми перед початком лікування.

Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування пеметрекседом (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Повідомлялося про випадки радіаційного пневмоніту у пацієнтів, які отримували променеви терапію до, під час чи після лікування пеметрекседом. Такі пацієнти потребують особливої уваги, крім того, будь-які інші радіосенсибілізуючі препарати слід також застосовувати з обережністю.

Повідомлялось про випадки «радіаційної пам'яті» у пацієнтів, які отримували лікування у попередні тижні або роки.

Інформація про допоміжні речовини

Пеметрексед КРКА, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 100 мг

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в одному флаконі, тобто практично вільний від натрію.

Пеметрексед КРКА, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 500 мг

Цей лікарський засіб містить 54 мг натрію в одному флаконі, що еквівалентно 2,7 % від рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози 2 г натрію для дорослої людини. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція

Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування пеметрекседом. Пеметрексед може спричинити генетичні порушення. Статевозрілим чоловікам не рекомендується планувати батьківство під час лікування пеметрекседом та протягом 6 місяців після терапії. Рекомендується використовувати засоби контрацепції або утримуватися від статевих контактів.

Вагітність

Немає даних щодо застосування пеметрекседу вагітним, але, як і інші антиметаболіти, пеметрексед може спричинити серйозні вроджені дефекти при застосуванні під час вагітності. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність. Не слід застосовувати пеметрексед у період вагітності, крім випадків нагальної потреби – після ретельної оцінки користі для вагітної та ризику для плода (див. розділ «Особливості застосування»).

Годування груддю

Невідомо, чи проникає пеметрексед у грудне молоко. Поява побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні не може бути виключена, тому слід припинити годування груддю впродовж лікування пеметрекседом (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Враховуючи здатність пеметрекседу спричинити необоротне безпліддя, чоловікам рекомендується отримати консультацію спеціаліста щодо зберігання сперми перед початком лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак повідомлялося, що пеметрексед може спричинити втому. Тому пацієнтам, у яких виникає це побічне явище, слід рекомендувати утриматися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Пеметрексед КРКА слід застосовувати під наглядом кваліфікованого лікаря з досвідом лікування протипухлинними препаратами.

Застосування у комбінації із цисплатином

Рекомендована доза лікарського засобу Пеметрексед КРКА становить 500 мг/м² площі поверхні тіла

(ППТ) у вигляді внутрішньовенної інфузії, що вводиться протягом 10 хвилин у перший день кожного 21-денного циклу. Рекомендована доза цисплатину становить 75 мг/м² ППТ у вигляді інфузії, що вводиться протягом 2 годин приблизно через 30 хвилин після завершення інфузії пеметрекседу у перший день кожного 21-денного циклу.

Пацієнти повинні отримати належну протиблювотну терапію та відповідну гідратацію до та/або після введення цисплатину (для ознайомлення з конкретними рекомендаціями з приводу дозування також див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу цисплатин).

Застосування як монотерапії

Для лікування недрібноклітинного раку легень після попередньо проведеної хіміотерапії рекомендована доза лікарського засобу Пеметрексед КРКА становить 500 мг/м² ППТ у вигляді внутрішньовенної інфузії, що вводиться протягом 10 хвилин, в перший день кожного 21-денного циклу.

Режим премедикації

З метою зниження частоти та тяжкості реакцій з боку шкіри слід застосовувати кортикостероїди за день до призначення пеметрекседу, в день його введення та в день після його введення. Доза кортикостероїду має бути еквівалентна 4 мг дексаметазону перорально 2 рази на день (див. розділ «Особливості застосування»).

Для зменшення токсичності пацієнтам, які отримують лікування пеметрекседом, необхідно призначити вітамінні препарати (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти повинні щодня приймати перорально препарати фолієвої кислоти або мультівітаміни, що містять фолієву кислоту (350–1000 мкг). Протягом 7 днів перед введенням першої дози пеметрекседу слід прийняти щонайменше 5 добових доз фолієвої кислоти. Прийом фолієвої кислоти необхідно продовжувати протягом усього курсу терапії та протягом 21 дня після введення останньої дози пеметрекседу. Пацієнтам також слід застосовувати вітамін В₁₂ (1000 мкг) внутрішньом'язово 1 раз на день протягом тижня перед введенням першої дози пеметрекседу та 1 раз через кожні 3 цикли після цього. Наступні ін'єкції вітаміну В₁₂ можна проводити в день введення пеметрекседу.

Моніторинг

У пацієнтів, які отримують пеметрексед, перед кожним введенням наступної дози слід перевіряти показники загального аналізу крові, включаючи лейкоцитарну формулу та кількість тромбоцитів. Перед кожним введенням препаратів хіміотерапії слід проводити біохімічний аналіз крові для оцінки функції печінки та нирок. Перед початком кожного з курсів хіміотерапії у пацієнта повинні бути наступні показники крові: абсолютне число нейтрофілів (АЧН) повинно становити ≥ 1500 клітин/мм³, а тромбоцитів – $\geq 100\ 000$ /мм³. Кліренс креатиніну має бути ≥ 45 мл/хв. Рівень загального білірубіну повинен не більше ніж в 1,5 рази перевищувати верхню межу норми. Рівень лужної фосфатази (ЛФ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) не повинен перевищувати норму більше ніж в 3 рази. Прийнятним вважається перевищення рівнів ферментів ЛФ, АлАТ та АсАТ не більш ніж в 5 разів понад норму за умови пухлинного ураження печінки.

Коригування дози

Коригування дози перед початком наступного циклу повинне ґрунтуватися на найменших значеннях гематологічних показників або на максимальній негематологічній токсичності після попереднього курсу терапії. Лікування можна відкласти з урахуванням достатнього часу для відновлення. Після відновлення пацієнти повинні отримувати терапію відповідно до рекомендацій, наведених у таблицях 1–3, що відповідають застосуванню Пеметрекседу КРКА як монотерапії або у комбінації з цисплатином.

Таблиця 1

Коригування дози Пеметрекседу КРКА (монотерапія або комбінована терапія) та цисплатину.

Гематологічна токсичність

Найменше значення АЧН < 500 /мм ³ та найменше значення тромбоцитів ≥ 50000 /мм ³	75 % попередньої дози (обох препаратів)
Найменше значення кількості тромбоцитів < 50000 /мм ³ незалежно від найменшого значення АЧН	75 % попередньої дози (обох препаратів)

Найменше значення кількості тромбоцитів <math><50000/\text{мм}^3</math> за наявності кровотечі ^a , незалежно від найменшого значення АЧН	50 % попередньої дози (обох препаратів)
---	---

^a Критерії за версією загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку, США (СТС v2.0; NCI 1998) відповідають визначенню кровотечі \geq КЗТ 2-го ступеня.

У разі виникнення у пацієнта ознак негематологічної токсичності (за винятком нейротоксичності) ≥ 3 ступеня введення Пеметрекседу КРКА слід припинити до досягнення більш низьких значень або таких самих значень, що і на вихідному рівні перед початком терапії у цього пацієнта. Продовжувати терапію слід відповідно до рекомендацій, наведених у таблиці 2.

Таблиця 2

Коригування дози Пеметрекседу КРКА (монотерапія або комбінована терапія) та цисплатину.

Негематологічна токсичність^{a, b}

	Доза Пеметрекседу КРКА (мг/м ²)	Доза цисплатину (мг/м ²)
Будь-яка токсичність ступеня 3 або 4, окрім мукозиту	75 % попередньої дози	75 % попередньої дози
Будь-яка діарея, що потребує госпіталізації (незалежно від ступеня), або діарея 3-го або 4-го ступеня	75 % попередньої дози	75 % попередньої дози
Мукозит 3-го чи 4-го ступеня	50 % попередньої дози	100 % попередньої дози

^a Критерії за версією загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку, США (СТС v2.0; NCI 1998).

^b Окрім нейротоксичності.

Рекомендована модифікація дози Пеметрекседу КРКА та цисплатину у разі нейротоксичності наведена у таблиці 3. У разі розвитку нейротоксичності 3-го або 4-го ступеня терапію слід припинити.

Таблиця 3

Коригування дози Пеметрекседу КРКА (монотерапія або комбінована терапія) та цисплатину.

Нейротоксичність.

Ступінь КЗТ ^a	Доза Пеметрекседу КРКА (мг/м ²)	Доза цисплатину (мг/м ²)
0-1	100% попередньої дози	100% попередньої дози
2	100% попередньої дози	50% попередньої дози

^a Критерії за версією загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку США (СТС v2.0; NCI 1998).

Терапію препаратом Пеметрексед КРКА слід припинити, якщо у пацієнта спостерігається будь-яка гематологічна або негематологічна токсичність 3-го або 4-го ступеня тяжкості після зниження 2 доз, і негайно припинити, якщо спостерігається нейротоксичність 3-го або 4-го ступеня.

Пацієнти літнього віку

У ході клінічних досліджень не було виявлено жодних ознак того, що пацієнти віком від 65 років мають більш високий ризик розвитку побічних ефектів, ніж пацієнти віком до 65 років. Відсутня необхідність у зниженні доз, окрім рекомендованих для всіх пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю (визначеною за стандартною формулою Кокрофта–Гольта для розрахунку кліренсу креатиніну або за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), визначеною методом розрахунку плазмового кліренсу креатиніну із застосуванням Tc99m-DPTA)

Пеметрексед переважно виводиться нирками в незміненому вигляді. У ході клінічних досліджень не було необхідності коригувати дози пацієнтам із кліренсом креатиніну >45 мл/хв, окрім загальних рекомендацій для всіх пацієнтів. Відсутні достатні дані щодо застосування пеметрекседу пацієнтам з кліренсом креатиніну <45 мл/хв, тому застосування пеметрекседу таким пацієнтам не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Зв'язок між рівнями АсАТ, АлАТ, загального білірубину та фармакокінетикою пеметрекседу не встановлений. Однак вплив препарату у пацієнтів з порушеннями функції печінки, такими як підвищення рівня білірубину більше ніж у 1,5 рази від верхньої межі норми (ВМН) або аміотрансфераз більше ніж в 3 рази від ВМН (метастази в печінці відсутні) або більше ніж у 5 разів

від ВМН (метастази в печінці присутні), окремо не вивчали.

Спосіб застосування

Пеметрексед КРКА слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин у перший день кожного 21-денного циклу. Рекомендації щодо розчинення та розведення препарату Пеметрексед КРКА наведені нижче.

Рекомендації щодо застосування

1. Під час розчинення та подальшого розведення пеметрекседу для внутрішньовенної інфузії слід дотримуватися правил асептики.
2. Розрахувати дозу та необхідну кількість флаконів препарату Пеметрекседу КРКА. Кожен флакон по 100 мг містить надлишок пеметрекседу для забезпечення отримання дози, що зазначена на маркуванні.
3. Пеметрексед КРКА, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 100 мг.
Розчинити вміст флакона зі 100 мг пеметрекседу за допомогою 4,2 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій (9 мг/мл, без консервантів) для отримання розчину, який містить 25 мг/мл пеметрекседу.
Пеметрексед КРКА, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 500 мг.
Розчинити вміст флакона з 500 мг пеметрекседу за допомогою 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій (9 мг/мл, без консервантів) для отримання розчину, який містить 25 мг/мл пеметрекседу.
Обережно струшувати кожен флакон до повного розчинення ліофілізату. Отриманий розчин має бути прозорим від безбарвного до жовтого або зелено-жовтого кольору, що не впливає на якість препарату. рН отриманого розчину становить 6,6–7,8. Необхідне подальше розведення.
4. Необхідний об'єм отриманого розчину пеметрекседу потрібно додатково розвести до 100 мл за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду (9 мг/мл, без консервантів) і вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин.
5. Розчин пеметрекседу для інфузій, приготовлений, як описано вище, сумісний з інфузійними пакетами та наборами для введення інфузій з полівінілхлориду та поліолефіну.
6. Перед введенням усі парентеральні препарати слід перевіряти візуально на предмет наявності сторонніх включень і знебарвлення. У разі наявності сторонніх включень розчин не застосовують.
7. Розчин пеметрекседу призначений для одноразового використання. Невикористаний залишок лікарського засобу або відходи утилізують відповідно до місцевих вимог.

Діти

Відсутні відповідні дані стосовно застосування препарату Пеметрексед КРКА у дітей для лікування злоякісної мезотеліоми плеври та недрібноклітинного раку легень.

Передозування.

Повідомлялося про наступні симптоми передозування: нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, мукозит, сенсорна полінейропатія та висипання. Передбачувані ускладнення при передозуванні включають пригнічення функції кісткового мозку, що проявляється як нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія. Крім того, можливі інфекція з лихоманкою і без неї, діарея та (або) мукозит. Якщо підозрюється передозування, необхідно контролювати стан пацієнта, проводити відповідні аналізи крові, і у разі необхідності призначати симптоматичну терапію. Слід розглянути можливість застосування кальцію фолінату (фолієвої кислоти) в рамках симптоматичного лікування передозування пеметрекседу.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки

Побічні реакції при застосуванні пеметрекседу, як при монотерапії, так і при комбінованому застосуванні, про які повідомлялося найчастіше: пригнічення функції кісткового мозку, що клінічно проявляється у вигляді анемії, нейтропенії, лейкопенії та тромбоцитопенії, а також шлунково-кишкова токсичність, що проявляється як анорексія, нудота, блювання, діарея, запор, фарингіт, мукозит і стоматит. Інші побічні реакції включають ниркову токсичність, підвищення рівнів амінотрансфераз, алопецію, слабкість, дегідратацію, висипання, інфекцію/сепсис та нейропатію. Рідко повідомлялося про синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Нижче наведена таблиця, що демонструє частоту та тяжкість побічних ефектів, які спостерігалися у >5 % з 168 пацієнтів з мезотеліомою, відібраних випадковим чином для терапії цисплатином з пеметрекседом, та 163 пацієнтів з мезотеліомою, відібраних випадковим чином для монотерапії цисплатином. В обох терапевтичних групах пацієнтам, які раніше ніколи не отримували хіміотерапію, давали фолієву кислоту та вітамін В₁₂ у повному обсязі.

В кожній групі побічні реакції надані в порядку зменшення серйозності, з частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та з невідомою частотою (неможливо оцінити з наявних даних).

Таблиця 4

Система органів	Частота	Симптоми*	Пеметрексед/цисплатин (N=168)		Цисплатин (N=163)	
			Токсичність усіх ступенів (%)	Токсичність 3–4 ступеня (%)	Токсичність усіх ступенів (%)	Токсичність 3–4 ступеня (%)
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Зменшення кількості нейтрофілів/гранулоцитів	56,0	23,2	13,5	3,1
		Зменшення кількості лейкоцитів	53,0	14,9	16,6	0,6
		Зниження гемоглобіну	26,2	4,2	10,4	0,0
		Зменшення кількості тромбоцитів	23,2	5,4	8,6	0,0
З боку обміну речовин і харчування	Часто	Зневоднення	6,5	4,2	0,6	0,6
З боку нервової системи	Дуже часто	Сенсорна нейропатія	10,1	0,0	9,8	0,6
	Часто	Порушення смакових відчуттів	7,7	0,0***	6,1	0,0***
З боку органів зору	Часто	Кон'юнктивіт	5,4	0,0	0,6	0,0
З боку травної системи	Дуже часто	Діарея	16,7	3,6	8,0	0,0
		Блювання	56,5	10,7	49,7	4,3
		Стоматит/фарингіт	23,2	3,0	6,1	0,0
		Нудота	82,1	11,9	76,7	5,5
		Анорексія	20,2	1,2	14,1	0,6
		Запор	11,9	0,6	7,4	0,6
	Часто	Диспепсія	5,4	0,6	0,6	0,0
З боку шкіри і підшкірної клітковини	Дуже часто	Висипка	16,1	0,6	4,9	0,0
		Алопеція	11,3	0,0***	5,5	0,0***
З боку сечовивідної	Дуже часто	Підвищення креатиніну	10,7	0,6	9,8	1,2

системи		Зниження кліренсу креатиніну**	16,1	0,6	17,8	1,8
Системні порушення та ускладнення у місці введення	Дуже часто	Втомлюваність	47,6	10,1	42,3	9,2

* Посилання на критерії Національного інституту раку, США, СТС для кожного ступеня токсичності (версія 2.0), окрім критерію «зниження кліренсу креатиніну»**.

**Походить від визначення «інші порушення з боку нирок/сечовивідних шляхів».

*** Відповідно до критеріїв Національного інституту раку, США, СТС (версія 2.0, NCI 1998), алопеція та порушення смакових відчуттів повинні зазначатися виключно як явище 1 або 2 ступеня тяжкості.

У цій таблиці введено 5 % межу для включення всіх явищ, які розглядалися як можливо пов'язані з пеметрекседом і цисплатином.

Клінічно значуща СТС-токсичність, яка спостерігалася в ≥ 1 % та ≤ 5 % пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення терапії цисплатином і пеметрекседом, включає ниркову недостатність, інфекцію, лихоманку, фебрильну нейтропенію, підвищення рівнів АсАТ, АлАТ та гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), кропив'янку та біль у грудях.

Клінічно значуща СТС-токсичність, яка спостерігалася у < 1 % пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення терапії цисплатином і пеметрекседом, включає аритмію та рухову нейропатію.

У таблиці нижче зазначено частоту та тяжкість побічних ефектів, які спостерігалися у > 5 % із 265 пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення монотерапії пеметрекседом із застосуванням фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂, а також 276 пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення монотерапії доцетакселом. У всіх пацієнтів був діагностований місцево-розповсюджений або метастатичний недрібноклітинний рак легень, та всі отримували попередню хіміотерапію.

Система органів	Частота	Явище*	Пеметрексед (N=265)		Доцетаксел (N=276)	
			Токсичність усіх ступенів (%)	Токсичність 3–4 ступеня (%)	Токсичність усіх ступенів (%)	Токсичність 3–4 ступеня (%)
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Зменшення кількості нейтрофілів/гранулоцитів	10,9	5,3	45,3	40,2
		Зменшення кількості лейкоцитів	12,1	4,2	34,1	27,2
		Зниження гемоглобіну	19,2	4,2	22,1	4,3
	Часто	Зменшення кількості тромбоцитів	8,3	1,9	1,1	0,4
З боку травної системи	Дуже часто	Діарея	12,8	0,4	24,3	2,5
		Блювання	16,2	1,5	12,0	1,1
		Стоматит/фарингіт	14,7	1,1	17,4	1,1
		Нудота	30,9	2,6	16,7	1,8
		Анорексія	21,9	1,9	23,9	2,5

	Часто	Запор	5,7	0,0	4,0	0,0
З боку гепатобіліарної системи	Часто	Підвищення АлАТ	7,9	1,9	1,4	0,0
		Підвищення АсАТ	6,8	1,1	0,7	0,0
З боку шкіри і підшкірної клітковини	Дуже часто	Висипка /десквамація	14,0	0,0	6,2	0,0
	Часто	Свербіж	6,8	0,4	1,8	0,0
		Алопеція	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Системні порушення та ускладнення у місці введення	Дуже часто	Втомлюваність	34,0	5,3	35,9	5,4
	Часто	Лихоманка	8,3	0,0	7,6	0,0

* Посилання на критерії загальної токсичності від Національного інституту раку США для кожного ступеня токсичності (версія 2.0).

** Відповідно до критеріїв загальної токсичності від Національного інституту раку США (версія 2.0, NCI 1998), алопеція повинна зазначатися виключно як явище 1 або 2 ступеня тяжкості.

У цій таблиці введено 5 % межу для включення всіх явищ, які розглядалися як можливо пов'язані з пеметрекседом.

Клінічно значуща СТС-токсичність, яка спостерігалася у ≥ 1 % та ≤ 5 % пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення терапії пеметрекседом, включає інфекцію без нейтропенії, фебрильну нейтропенію, алергічні реакції/підвищену чутливість, підвищення рівня креатиніну, моторну нейропатію, сенсорну нейропатію, мультиформну еритему та біль у животі.

Клінічно значуща СТС-токсичність, яка спостерігалася у < 1 % пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення терапії пеметрекседом, включає надшлуночкові аритмії.

Клінічно значущі лабораторні показники в межах токсичності 3-го та 4-го ступеня тяжкості були подібними між інтегрованими результатами фази 2 у ході трьох досліджень монотерапії пеметрекседом (n = 164) та результатами фази 3 у ході дослідження монотерапії пеметрекседом, яке було описано вище, за винятком нейтропенії (12,8 % проти 5,3 % відповідно) та підвищення рівня аланінамінотрансферази (15,2 % проти 1,9 % відповідно). Ці розбіжності, ймовірно, були результатом різниці у популяції пацієнтів, оскільки дослідження фази 2 включали пацієнтів, які попередньо ніколи не отримували хіміотерапію, та, які раніше вже отримували не одну схему хіміотерапії з приводу раку молочної залози з метастазами в печінці та (або) початковими відхиленнями в аналізах печінкової функції.

Нижче наведена таблиця, що демонструє частоту та тяжкість побічних ефектів, можливо пов'язаних з досліджуваним препаратом, які спостерігалися у $> 5\%$ із 839 пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, відібраних випадковим чином для проведення терапії цисплатином і пеметрекседом, а також 830 пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, відібраних випадковим чином для проведення терапії цисплатином і гемцитабіном. Усі пацієнти отримували досліджувану терапію у якості початкового лікування з приводу місцево-розповсюдженого або метастатичного недрібноклітинного раку легень, усі пацієнти в обох групах отримували фолієву кислоту та вітамін В₁₂ у повному обсязі.

Система органів	Частота	Явище**	Пеметрексед/цисплатин (N=839)		Гемцитабін/цисплатин (N=830)	
			Токсичність усіх ступенів (%)	Токсичність 3–4 ступеня (%)	Токсичність усіх ступенів (%)	Токсичність 3–4 ступеня (%)
З боку крові та	Дуже часто	Зниження гемоглобіну	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*

лімфатичної системи		Зменшення кількості нейтрофілів/гранулоцитів	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Зменшення кількості лейкоцитів	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Зменшення кількості тромбоцитів	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
З боку нервової системи	Часто	Сенсорна нейропатія	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Порушення смакових відчуттів	8,1	0,0***	8,9	0,0***
З боку травної системи	Дуже часто	Нудота	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Блювання	39,7	6,1	35,5	6,1
		Анорексія	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Запор	21,0	0,8	19,5	0,4
		Стоматит/фарингіт	13,5	0,8	12,4	0,1
	Діарея без колостоми	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Часто	Диспепсія/печія	5,2	0,1	5,9	0,0
З боку шкіри і підшкірної клітковини	Дуже часто	Алопеція	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Часто	Висипка/десквамація	6,6	0,1	8,0	0,5
З боку сечовивідної системи	Дуже часто	Підвищення креатиніну	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Системні порушення та ускладнення у місці введення	Дуже часто	Втомлюваність	42,7	6,7	44,9	4,9

*Р-значення <0,05 при порівнянні комбінацій пеметрексед/цисплатин та гемцитабін/цисплатин, отримане з використанням точного тесту Фішера.

** Відповідно до Національного інституту раку, США, CTC (версія 2.0, NCI 1998) для кожного ступеня токсичності.

*** Відповідно до Національного інституту раку, США, CTC (версія 2.0, NCI 1998), алопеція та порушення смакових відчуттів повинні зазначатися виключно як ступінь 1 або 2 ступеня.

У цій таблиці введено 5 % у межу для включення всіх явищ, які розглядалися як можливо пов'язані з пеметрекседом і цисплатином.

Клінічно значуща CTC-токсичність, яка спостерігалася у ≥ 1 % та ≤ 5 % пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення терапії цисплатином і пеметрекседом, включає: підвищення рівня АсАТ, підвищення АлАТ, інфекцію, фебрильну нейтропенію, ниркову недостатність, лихоманку, зневоднення, кон'юнктивіт та зниження кліренсу креатиніну.

Клінічно значуща токсичність, яка спостерігалася у <1 % пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення терапії цисплатином і пеметрекседом, включає: підвищення рівнів ГГТ, біль за грудиною,

аритмію, рухову нейропатію.

Клінічно значуща токсичність була однаковою у всіх популяціях пацієнтів, які приймали пеметрексед із цисплатином, незалежно від статі.

У таблиці нижче зазначено частоту та тяжкість побічних ефектів, що вважалися можливо пов'язаними з досліджуваним препаратом, які спостерігалися у >5 % із 800 пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення монотерапії пеметрекседом, а також 402 пацієнтів, відібраних випадковим чином для терапії плацебо, в ході дослідження підтримувальної терапії з застосуванням виключно пеметрекседу (дослідження JMEN) та для продовження підтримувальної терапії із застосуванням виключно пеметрекседу (дослідження PARAMOUNT). У всіх пацієнтів був діагностований недрібноклітинний рак легень стадії IIIВ або IV, їм попередньо застосовувалася хіміотерапія препаратами платини. Пацієнти в усіх групах досліджень отримували фолієву кислоту та вітамін В₁₂ у повному обсязі.

Клас системи органів	Частота*	Явище**	Пеметрексед*** (N=800)		Плацебо*** (N=402)	
			Токсичність усіх ступенів (%)	Токсичність 3–4 ступеня (%)	Токсичність усіх ступенів (%)	Токсичність 3–4 ступеня (%)
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Зниження гемоглобіну	18,0	4,5	5,2	0,5
	Часто	Зменшення кількості лейкоцитів	5,8	1,9	0,7	0,2
		Зниження кількості нейтрофілів	8,4	4,4	0,2	0,0
З боку нервової системи	Часто	Сенсорна нейропатія	7,4	0,6	5,0	0,2
З боку травної системи	Дуже часто	Нудота	17,3	0,8	4,0	0,2
		Анорексія	12,8	1,1	3,2	0,0
	Часто	Блювання	8,4	0,3	1,5	0,0
		Мукозит/стома тит	6,8	0,8	1,7	0,0
З боку гепатобіліарної системи	Часто	Підвищення АлАТ	6,5	0,1	2,2	0,0
		Підвищення АсАТ	5,9	0,0	1,7	0,0
З боку шкіри і підшкірної клітковини	Часто	Висипка/десквамація	8,1	0,1	3,7	0,0
Системні порушення та ускладнення у місці введення	Дуже часто	Втомлюваність	24,1	5,3	10,9	0,7
	Часто	Біль	7,6	0,9	4,5	0,0
		Набряки	5,6	0,0	1,5	0,0
З боку сечовивідної системи	Часто	Ниркові порушення*** *	7,6	0,9	1,7	0,0

АлАТ – аланінамінотрансфераза; АсАТ – аспаратамінотрансфераза; NCI – Національний інститут раку США; СТСАЕ – загальні критерії токсичності побічних явищ.

*Критерії частоти: Дуже часто – $\geq 10\%$; часто – $>5\%$ і $<10\%$. У цій таблиці введено 5 % межу для включення всіх явищ, які розглядалися як можливо пов'язані з пеметрекседом.

** на критерії Національного інституту раку, США, СТС за лабораторними значеннями для кожного ступеня токсичності

(версія 3.0, NCI 2003). Вказана частота повідомлень про небажані явища відповідає вимогам СТСАЕ, версія 3.0.

*** Таблиця інтегрованих побічних реакцій містить об'єднані дані досліджень підтримувальної терапії пеметрекседом JMEN (N = 663) та PARAMOUNT (N = 539).

**** Узагальнений термін, що включає підвищення рівня креатиніну в крові/сироватці, зниження рівня клубочкової фільтрації, ниркову недостатність, інші явища з боку нирок та сечостатевої системи.

Клінічно значуща токсичність за КЗТ будь-якого ступеня тяжкості, що спостерігалася у ≥ 1 % та ≤ 5 % пацієнтів, рандомізованих для проведення терапії пеметрекседом, включає фебрильну нейтропенію, інфекцію, зниження кількості тромбоцитів, діарею, запор, алопецію, висипання/свербіж, лихоманку (без нейтропенії), захворювання очей (включаючи кон'юнктивіт), підвищену сльозотечу, запаморочення та моторну нейропатію.

Клінічно значуща СТС-токсичність, яка спостерігалася у < 1 % пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення терапії пеметрекседом, включає алергічні реакції/підвищену чутливість, мультиформну еритему, надшлуночкову аритмію та легеневу емболію.

Безпека застосування оцінювалася у пацієнтів, відібраних випадковим чином для проведення терапії пеметрекседом (N = 800). Частота виникнення побічних реакцій оцінювалась у пацієнтів, які отримали ≤ 6 курсів підтримувальної терапії пеметрекседом (N = 519), порівняно з пацієнтами, які отримали > 6 курсів лікування пеметрекседом (N = 281). Підвищення частоти розвитку побічних реакцій (всіх ступенів тяжкості) спостерігалася на тлі більш тривалого застосування препарату. Значне підвищення частоти виникнення нейтропенії 3-го або 4-го ступеня тяжкості, можливо пов'язаної із застосуванням досліджуваного лікарського засобу, спостерігалася на тлі більш тривалого застосування пеметрекседу (≤ 6 курсів – 3,3 %; > 6 курсів – 6,4 %; $p = 0,046$). Статистично значущої різниці в частоті виникнення інших конкретних побічних явищ 3-го, 4-го та 5-го ступенів тяжкості на тлі більш тривалого застосування препарату не спостерігалася.

У ході клінічних досліджень пеметрекседу, зазвичай у разі комбінації з іншими цитотоксичними препаратами, повідомлялося нечасто про розвиток серйозних серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень, зокрема, інфаркт міокарда, стенокардію, гостре порушення мозкового кровообігу та транзиторну ішемічну атаку. Більшість пацієнтів, у яких були зареєстровані такі випадки, мали фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань в анамнезі.

У ході клінічних досліджень пеметрекседу рідко повідомлялося про випадки потенційно серйозних гепатитів.

Про випадки панцитопенії нечасто повідомлялося у ході клінічних досліджень пеметрекседу.

У ході клінічних досліджень нечасто повідомлялося про випадки колітів (включаючи кишкові та ректальні кровотечі, іноді летальні, кишкову перфорацію, кишковий некроз та запалення сліпої кишки) у пацієнтів, які лікувалися пеметрекседом.

У ході клінічних досліджень нечасто повідомлялося про випадки інтерстиціального пневмоніту з респіраторною недостатністю, іноді летальною, у пацієнтів, які лікувалися пеметрекседом.

Нечасто у пацієнтів, які отримували лікування пеметрекседом, фіксувалися випадки набряків.

У ході клінічних досліджень пеметрекседу нечасто повідомлялося про випадки езофагіту/променевого езофагіту.

Часто у ході клінічних досліджень пеметрекседу повідомляли про випадки сепсису, іноді летальні.

Протягом постмаркетингових досліджень пеметрекседу спостерігалися нижчезазначені побічні реакції.

Нечасто повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності як при монотерапії пеметрекседом, так і при комбінованій терапії з іншими хіміотерапевтичними препаратами (див. розділ «*Особливості застосування*»). У післяреєстраційному періоді повідомлялося про розвиток нефрогенного нецукрового діабету і гострого некрозу каналців з невідомою частотою.

Нечасто повідомлялося про випадки радіаційного пневмоніту у пацієнтів, які отримували променеву терапію до, під час чи після лікування пеметрекседом (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Рідко повідомлялося про випадки «радіаційної пам'яті» у пацієнтів, які раніше отримували радіаційну терапію (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Нечасто повідомлялося про випадки периферичної ішемії, що часом призводила до некрозу кінцівки.

Рідко повідомлялося про бульозні стани, в т. ч. синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, які в окремих випадках були летальними.

Рідко повідомлялося про імуноопосередковану гемолітичну анемію у пацієнтів, які отримували пеметрексед.

Рідко повідомлялося про випадки анафілактичного шоку.

З невідомою частотою повідомлялося про випадки ексудативної еритеми, переважно нижніх кінцівок.

Звіт про очікувані побічні реакції

Звітність про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу продовжувати відстежувати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції слід подавати відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності.

3 роки.

Хімічна та фізична стабільність розчиненого порошку та розчину для інфузій пеметрекседу спостерігається протягом 24 годин при температурі 2-8°C (та при 25 °C).

З мікробіологічної точки зору готовий розчин слід використати негайно. Якщо лікарський засіб не використовується одразу – пацієнт несе відповідальність за умови зберігання при температурі 2-8°C не більше 24 годин.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні особливі умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Пеметрексед несумісний з розчинниками, що містять кальцій, включно із Рінгера лактат розчином та Рінгера розчином. Дослідження щодо несумісності пеметрекседу відсутні, тому його не можна змішувати з будь-яким іншим препаратом.

Упаковка.

Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій у флаконі; по 1 флакону у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.