

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ПЕМЕТРЕКСЕД (PEMETREXED)

Склад:

діюча речовина: пеметрексед;

1 флакон містить 500 мг пеметрекседу у вигляді пеметрекседу динатрію гептагідрату;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій, азот.

Лікарська форма. Ліофілізат для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізат від білого до світло-жовтого або зелено-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.
Код АТХ L01B A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Пеметрексед є протипухлинним антифолатним засобом різноспрямованої дії, внаслідок якої порушуються основні фолатзалежні метаболічні процеси, необхідні для реплікації клітин.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що пеметрексед пригнічує тимідилатсинтеазу (TS), дегідрофолатредуктазу (DHFR) і гліцинамід-рибонуклеотид-формілтрансферазу (GARFT), 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 ензиму фоліполіглютаматсинтеази. Поліглютаматні форми кумулюються в клітинах і є навіть більш сильними інгібіторами TS і GARFT. Поліглютамація є процесом, що залежить від часу та концентрації і відбувається в пухлинних клітинах і меншою мірою – у здорових тканинах. Метаболіти поліглютамату мають більш тривалий внутрішньоклітинний період напіввиведення, що призводить до більш тривалої дії препарату в малігнізованих 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 численними поодинокими пухлинами після застосування як монотерапії 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 протеїнами плазми. Ступінь ниркової недостатності не впливає на зв'язування. Пеметрексед підлягає обмеженому печінковому метаболізму; 70–90 % введеної дози 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. Застосування пероральної добавки фолієвої кислоти та внутрішньом'язове застосування добавки вітаміну В₁₂ не впливає на фармакокінетику пеметрекседу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Злоякісна мезотеліома плеври.

Пеметрексед в комбінації з цисплатином показана для лікування пацієнтів зі злоякісною нерезектабельною плевральною мезотеліомою.

Недрібноклітинний рак легенів.

Пеметрексед в комбінації з цисплатином показана для лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплюскоклітинний рак легенів у першій лінії хіміотерапії.

Пеметрексед як монотерапія показана для підтримуючого лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплюскоклітинний рак легенів, у яких не було прогресування захворювання після хіміотерапії препаратами платини.

Пеметрексед як монотерапія показана для лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплюскоклітинний рак легенів у другій лінії хіміотерапії.

Протипоказання.

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

Період годування груддю.

Супутнє застосування вакцини проти жовтої лихоманки.

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 дослідниками до серйозних. Крововиливи потрібно лікувати згідно з локальними стандартами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пеметрексед виводиться переважно нирками в незміненому вигляді шляхом тубулярної секреції або рідше 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 тубулярної секреції (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 нирковою функцією (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв) високі дози нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП, таких як ібупрофен >1600 мг/добу) та аспірину ($\geq 1,3$ г/добу) можуть знижувати виведення пеметрекседу і, таким чином, підвищувати частоту виникнення побічних реакцій. Тому слід з обережністю призначати високі дози нестероїдних протизапальних препаратів або аспірину разом з пеметрекседом пацієнтам з нормальною нирковою функцією (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв).

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс

креатиніну 45-79 мл/хв) супутнього застосування пеметрекседу з нестероїдними протизапальними препаратами (наприклад ібупрофеном) або аспірином у високих дозах слід уникати протягом 2 днів до застосування пеметрекседу, в день його застосування та протягом 2 днів після цього.

За відсутності даних відносно потенційної взаємодії з нестероїдними протизапальними препаратами, які мають тривалий період напіврозпаду, таких як піроксикам або рофекоксиб, супутнє застосування цих препаратів пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості слід припинити за 5 днів до застосування пеметрекседу, в день його застосування та протягом 2 днів після цього. 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 кліренс препаратів, які метаболізуються за допомогою CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 і CYP1A2.

Взаємодії, притаманні усім цитотоксинам.

Через підвищений ризик тромбоутворення онкохворим часто застосовують антикоагулянтну терапію. Висока індивідуальна варіабельність коагуляційного статусу протягом хвороби та ймовірність взаємодії між пероральними антикоагулянтами та препаратами протипухлинної хіміотерапії вимагають підвищення частоти контролю МНВ (міжнародне нормалізоване відношення), якщо було прийнято рішення про застосування пероральних антикоагулянтів таким пацієнтам.

Сумісне застосування протипоказане: вакцина проти жовтої лихоманки – через ризик розвитку летальної генералізованої вакцинної хвороби.

Сумісне застосування не рекомендується: живі ослаблені вакцини (крім вакцини проти жовтої лихоманки, для якої сумісне застосування протипоказане) – через ризик системного, можливо летального, захворювання. Ризик підвищується у разі, якщо пацієнт вже має імуносупресію через наявне захворювання. У такому випадку слід використовувати інактивовану вакцину, якщо така існує (поліомієліт).

Особливості застосування.

Пеметрексед може пригнічувати функцію кісткового мозку, що проявляється у вигляді нейтропенії, тромбоцитопенії, анемії (або панцитопенії); мієлосупресія звичайно є токсичністю, яка лімітує дозу. Мієлосупресію пацієнтів потрібно контролювати протягом лікування. Пеметрексед не слід застосовувати пацієнтам до повернення абсолютного числа нейтрофілів (ACN) до значення $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а числа тромбоцитів до значення $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Зменшення дози в наступних циклах базується на таких показниках, отриманих з попереднього лікування: мінімальне значення ACN, кількість тромбоцитів та максимально сильні прояви негематологічної токсичності.

Менша загальна токсичність і зниження гематологічної і негематологічної токсичності 3/4-го ступеня, такої як нейтропенія, фебрильна нейтропенія та інфекція з нейтропенією 3/4-го ступеня, спостерігалися, якщо попередньо застосовувалися фолієва кислота та вітамін B₁₂. Тому пацієнти, які отримують терапію пеметрекседом, повинні отримувати фолієву кислоту та вітамін B₁₂ з профілактичною метою для зменшення токсичності, пов'язаної з терапією.

Реакції з боку шкіри спостерігалися у пацієнтів, які не отримували кортикостероїди. Попереднє лікування дексаметазоном (або еквівалентом) може зменшувати кількість випадків і серйозність шкірних реакцій.

Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам із кліренсом креатиніну нижче 45 мл/хв обмежений, тому таким пацієнтам не слід застосовувати пеметрексед.

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості рекомендовано уникати прийому нестероїдних протизапальних препаратів, таких як ібупрофен та аспірин (> 1,3 г/добу) протягом 2 днів до застосування пеметрекседу, в день його застосування та протягом 2

днів після цього.

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості, яким призначена терапія пеметрекседом, терапію нестероїдними протизапальними препаратами з тривалим періодом напіввиведення потрібно припинити за 5 днів до лікування, в день його застосування та протягом 2 днів після введення пеметрекседу.

Серйозні ниркові розлади, у тому числі гостра ниркова недостатність, спостерігалися як при монотерапії пеметрекседом, так і при застосуванні в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами. Більшість пацієнтів, у яких виникали такі розлади, мали фактор ризику виникнення ниркових розладів, у тому числі зневоднення, артеріальну гіпертензію або діабет.

Вплив на пеметрексед порожнинних рідин, таких як плевральний випіт та асцит, не встановлений повною мірою. У ході дослідження 2-ї фази пеметрекседу за участю 31 пацієнта із поодинокими пухлинами зі стабільними рівнями рідини у серозних порожнинах була виявлена відсутність різниці у нормалізованій за дозою концентрації в плазмі або кліренсу пеметрекседу порівняно з пацієнтами, у яких була відсутня рідина у серозних порожнинах. Таким чином, перед призначенням пеметрекседу пацієнтам зі значним об'ємом порожнинної рідини слід розглянути питання про доцільність дренажування.

Спостерігалось серйозне зневоднення, пов'язане зі шлунково-кишковою токсичністю пеметрекседу у комбінації з цисплатином. Тому пацієнти повинні отримати адекватну протиблювотну терапію та відповідну гідратацію до та/або після лікування.

Серйозні кардіоваскулярні випадки, включаючи інфаркт міокарда, та цереброваскулярні порушення нечасто спостерігали у ході клінічних досліджень пеметрекседу, зазвичай при призначенні комбінації пеметрекседу з іншими цитотоксичними агентами. Більшість пацієнтів, у яких такі випадки були зареєстровані, мали попередні кардіоваскулярні фактори ризику.

Більшість онкохворих пацієнтів мають імунодепресивний статус, тому сумісне застосування ослаблених вакцин не рекомендовано.

Пеметрексед може спричинити генетичні порушення. Статеві зрілим чоловікам не рекомендується планувати батьківство протягом лікування пеметрекседом та протягом 6 місяців після терапії. Рекомендується використовувати засоби контрацепції або утриматись від статевих контактів. Зважаючи на властивість пеметрекседу спричиняти необоротне безпліддя, чоловікам рекомендується вжити заходів щодо зберігання сперми перед початком лікування.

Жінки, які можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування пеметрекседом.

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

Лікарський засіб містить приблизно 54 мг натрію на флакон, що потрібно враховувати пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція.

Жінки, які можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування пеметрекседом. Пеметрексед може спричинити генетичні порушення.

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 та після ретельної оцінки користі для вагітної та ризику для плода.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає пеметрексед у грудне молоко. Не виключено появи побічних реакцій у немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Тому слід припинити годування груддю впродовж лікування пеметрекседом.

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

Жодних досліджень щодо впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилось. Однак повідомлялося, що пеметрексед може спричиняти втому, тому пацієнтам слід бути уважними під час керування автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Застосування комбінації із цисплатином.

Рекомендована доза пеметрекседу 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. Пацієнт повинен отримувати адекватну протиблювотну терапію. Належну гідратацію пацієнта слід проводити до або/та після введення цисплатину.

Застосування як монотерапії.

Для лікування недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ) після попередньо проведеної хіміотерапії рекомендована доза пеметрекседу 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 призначення та в день після його введення. Доза кортикостероїду має бути еквівалентна 4 мг дексаметазону перорально двічі на день.

Для зменшення токсичності пацієнтам, які отримують лікування пеметрекседом, необхідно призначити препарати фолієвої кислоти або мультівітаміни, що містять фолієву кислоту (350-1000 мкг), щоденно. Протягом семиденного періоду перед першою дозою пеметрекседу слід прийняти не менше 5 добових доз фолієвої кислоти, прийом фолієвої кислоти повинен продовжуватися протягом усього курсу терапії та протягом 21 дня після введення останньої дози пеметрекседу. Пацієнтам також слід застосовувати вітамін В₁₂ внутрішньом'язово 1 раз на день протягом тижня перед першою дозою 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 слід перевіряти показники загального аналізу крові, включаючи диференційовані значення лейкоцитів (WCC) та тромбоцитів. Перед кожним проведенням хіміотерапії слід проводити біохімічний аналіз крові для оцінки функції печінки та нирок. Абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) повинна становити $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, а тромбоцитів – $\geq 100 \times 10^9$ /л перед проведенням будь-якого циклу хіміотерапії.

Кліренс креатиніну має бути ≥ 45 мл/хв.

Рівень загального білірубину повинен не більше ніж в 1,5 раза перевищувати нормальний. Рівень лужної фосфатази (AP), АлАт та АсАт не повинен перевищувати норму більше ніж в 3 рази. Прийнятним вважається перевищення рівнів ферментів AP, АлАт та АсАт до 5 разів понад норму за умови наявності пухлини печінки.

Модифікація дози.

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

Таблиця 1

Модифікація дози пеметрекседу (комбінована терапія або монотерапія) та цисплатину.

Гематологічна токсичність

Показники	Доза
Найменше значення ANC < 0,5x10 ⁹ /л та найменше значення тромбоцитів ≥ 50x10 ⁹ /л	75 % попередньої дози (для обох препаратів)
Найменше значення тромбоцитів < 50x10 ⁹ /л без урахування найменшого значення ANC	75 % попередньої дози (для обох препаратів)
Найменше значення тромбоцитів < 50x10 ⁹ /л за наявності кровотечі ^a , без урахування найменшого значення ANC	50 % попередньої дози (для обох препаратів)

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

У разі виникнення у пацієнта ознак негематологічної токсичності (за винятком нейротоксичності) ≥ 3 ступеня введення пеметрекседу слід припинити до досягнення більш низьких значень або таких значень, які б відповідали вихідним перед початком терапії у цього пацієнта. Продовжувати терапію слід відповідно до рекомендацій, викладених у таблиці 2.

Таблиця 2

Модифікація дози пеметрекседу (комбінована терапія або монотерапія) та цисплатину.
Негематологічна токсичність ^{a,b}

	Доза пеметрекседу (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 (CTC v2.0; NCI 1998).

^b Окрім нейротоксичності.

Рекомендована модифікація дози пеметрекседу та цисплатину у разі нейротоксичності наведена у таблиці 3. При нейротоксичності 3-го або 4-го ступеня терапію слід припинити.

Таблиця 3

Модифікація дози пеметрекседу (комбінована терапія або монотерапія) та цисплатину.
Нейротоксичність

Ступінь CTC ^a	Доза пеметрекседу (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 (CTC v2.0; NCI 1998).

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

Пацієнти літнього віку. У ході клінічних досліджень не було жодних свідчень про те, що пацієнти віком від 65 років мають більш високий ризик розвитку побічних ефектів, аніж пацієнти віком до 65 років. Відсутня необхідність у зниженні доз, окрім рекомендованих для всіх пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю (при використанні стандартної формули Кокрофта-Гольта або швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), визначеної методом плазмового кліренсу $Tc99m$ -DPTA). Пеметрексед переважно виводиться нирками в незміненому вигляді. У ході клінічних досліджень не було необхідності коригувати дози для пацієнтів із кліренсом креатиніну не нижче 45 мл/хв, окрім рекомендованих для всіх пацієнтів. Кількість пацієнтів із кліренсом креатиніну нижче 45 мл/хв була недостатньою для рекомендацій щодо дозування окремо для цієї групи пацієнтів. Таким чином, застосування пеметрекседу пацієнтам, у яких кліренс креатиніну <45 мл/хв, не рекомендується.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Не встановлено зв'язку між рівнями АсАт, АлАт, загального білірубіну та фармакокінетикою пеметрекседу. Однак вплив препарату у пацієнтів з порушеннями функції печінки, такими як підвищення рівня білірубіну в > 1,5 раза від верхньої межі норми (ВМН) або амінотрансфераз в > 3 рази від ВМН (відсутні метастази в печінці), або в > 5 разів від ВМН (наявність метастаз в печінці), окремо не вивчали.

Метод застосування.

Застереження щодо приготування та застосування пеметрекседу викладені в розділі «Особливі заходи безпеки». Пеметрексед слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин у перший день кожного 21-денного циклу. Рекомендації із розчинення та розведення пеметрекседу наведені нижче.

Рекомендації щодо застосування

1. Слід використовувати відповідну асептичну техніку під час розчинення та подальшого розведення пеметрекседу для внутрішньовенної інфузії.
2. Розрахувати дозу та необхідну кількість флаконів пеметрекседу.
3. Розчинити вміст 500 мг флакона за допомогою 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій (без консервантів) для отримання розчину, який містить 25 мг/мл пеметрекседу. Обережно струшувати кожен флакон до повного розчинення ліофілізату. Отриманий розчин має бути прозорий, від безбарвного до жовтого або зелено-жовтого кольору без сторонніх включень. рН отриманого розчину становить 6,6-7,8. НЕОБХІДНЕ ПОДАЛЬШЕ РОЗВЕДЕННЯ.
4. Необхідний об'єм отриманого розчину пеметрекседу далі потрібно розвести до 100 мл за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду (без консервантів) і вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин.
5. Розчин пеметрекседу для інфузій, приготовлений, як описано вище, є сумісним з інфузійними пакетами та наборами для введення інфузій з полівінілхлориду та поліолефіну.
6. Препарати для внутрішньовенного введення слід перевіряти візуально для виявлення твердих частинок і знебарвлення перед введенням. У разі наявності сторонніх часток розчин не можна застосовувати.
7. Розчин пеметрекседу призначений для індивідуального використання. Невикористаний лікарський засіб або відходи слід знищити відповідно до чинного законодавства.

Діти. Відсутні релевантні дані стосовно застосування пеметрекседу в педіатричній практиці для лікування злоякісної мезотеліоми плеври та недрібноклітинного раку легенів.

Передозування.

Симптоми. Повідомлялося про такі симптоми: 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 як з лихоманкою, так і без неї, діарея та/або мукозит.

Лікування. Якщо є підозра на передозування, необхідно контролювати стан пацієнта, проводити відповідні аналізи крові, у разі необхідності призначати симптоматичну терапію. Слід розглянути можливість застосування кальцію фолінату/ фолієвої кислоти.

Побічні реакції.

Побічні реакції при застосуванні пеметрекседу, як в монотерапії, так і при комбінованому застосуванні, про які найчастіше повідомлялося: супресія кісткового мозку, що 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 рівня амінотрансфераз, алопецію, слабкість, дегідратацію, висипання, інфекцію/сепсис, 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 шляхом для терапії цисплатином з пеметрекседом, та 163 пацієнтів з мезотеліомою, відібраних випадковим шляхом для монотерапії цисплатином. В обох терапевтичних групах пацієнти отримували 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 ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 4

Системи органів	Частота	Симптоми*	Пеметрексед/ цисплатин		Цисплатин (N=163)	
			Токсичність будь-якого ступеня (%)	Токсичність 3–4-го ступеня (%)	Токсичність будь-якого ступеня	Токсичність 3–4-го ступеня
Порушення з боку кровоносної і лімфатичної систем	Дуже часто	Нейтропенія/гра-	56,0	23,2	13,5	3,1
		Лейкоцитопенія	53,0	14,9	16,6	0,6
		Зниження рівня гемоглобіну	26,2	4,2	10,4	0,0
		Зниження рівня тромбоцитів	23,2	5,4	8,6	0,0
Порушення метаболізму і харчування	Часто	Зневоднення	6,5	4,2	0,6	0,6
Порушення з боку нервової системи	Дуже	Сенсорна нейропатія	10,1	0,0	9,8	0,6
	Часто	Порушення смакових	7,7	0,0***	6,1	0,0***

Офтальмологічні порушення	Часто	Кон'юнктивіт	5,4	0,0	0,6	0,0
Порушення 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
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Висипання	16,1	0,6	4,9	0,0
		Алопеція	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Ниркові розлади	Дуже	Підвищення	10,7	0,6	9,8	1,2
		Зниження кліренсу	16,1	0,6	17,8	1,8
Загальні розлади	Дуже	Втома	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»**.

** Цей термін походить з розділу СТС «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 повинна зазначатися як ступінь 1 або 2.

У цій таблиці 5 % межа введена для включення всіх симптомів, які розглядалися як можливо пов'язані з пеметрекседом і цисплатином.

Клінічно значуща СТС-токсичність, яка спостерігалася в >1 % та ≤ 5% пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для 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 в ≤ 1 % пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії цисплатином і пеметрекседом, включає аритмію та рухову нейропатію.

У таблиці 5 зазначено частоту та тяжкість побічних ефектів, які спостерігалися у > 5 % із 265 пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для монотерапії пеметрекседом із застосуванням фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂, а також 276 пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для монотерапії доцетакселом. У всіх пацієнтів був діагностований місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний рак легенів, і всі вони отримували попередню хіміотерапію.

Таблиця 5

Системи органів	Частота	Симптоми*	Пеметрексед (N=265)		Доцетаксел (N=276)	
			Токсичність будь-якого ступеня (%)	Токсичність 3–4-го ступеня	Токсичність	Токсичність 3–4-го ступеня

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем	Дуже часто	Нейтропенія/г	10,9	5,3	45,3	40,2
		Лейкоцитопенія	12,1	4,2	34,1	27,2
		Зниження рівня гемоглобіну	19,2	4,2	22,1	4,3
	Часто	Зниження	8,3	1,9	1,1	0,4
Порушення з боку травної системи	Дуже часто	Нудота	30,9	2,6	16,7	1,8
		Анорексія	21,9	1,9	23,9	2,5
		Блювання	16,2	1,5	12,0	1,1
		Стоматит/фарингіт	14,7	1,1	17,4	1,1
		Діарея	12,8	0,4	24,3	2,5
	Часто	Запор	5,7	0,0	4,0	0,0
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Часто	АлАт(SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		АсАт(SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже	Висипання/	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**
Загальні розлади	Дуже	Втома	34,0	5,3	35,9	5,4
	Часто	Лихоманка	8,3	0,0	7,6	0,0

* Посилання на критерії Національного інституту раку, США, СТС за лабораторними значеннями для кожного ступеня токсичності (версія 2.0).

** Відповідно до критеріїв Національного інституту раку, США, СТС (версія 2.0; NCI 1998), алопеція повинна зазначатися як токсичність 1-го або 2-го ступеня.

У цій таблиці 5 % межа введена для включення всіх симптомів, які розглядалися як пов'язані з пеметрекседом.

Клінічно значуща СТС-токсичність, яка спостерігалася в ≥ 1 % та ≤ 5 % (часто) пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії пеметрекседом, включає інфекцію без нейтропенії, фебрильну нейтропенію, алергічні реакції/гіперчутливість, підвищення рівня креатиніну, рухову нейропатію, сенсорну нейропатію, мультиформну еритему та біль у животі.

Клінічно значуща СТС-токсичність, яка спостерігалася в < 1 % (рідко) пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії пеметрекседом, включає надшлуночкові аритмії.

Клінічно значущі лабораторні показники загальної токсичності 3-го та 4-го ступеня були подібні до інтегрованих результатів фази 2 у ході трьох досліджень монотерапії пеметрекседом (n=164) та фази 3 у ході дослідження, 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 розбіжностей у популяціях пацієнтів, оскільки дослідження фази 2 включали пацієнтів, які не отримували хіміотерапії, та тих, які отримували масивну попередню терапію раку молочної залози з раніше існуючими метастазами в печінку та/або вихідними відхиленнями печінкових тестів.

У таблиці 6 зазначено демонструє частоту та тяжкість побічних ефектів, які спостерігалися у > 5% із 839 пацієнтів із недрібноклітинним раком легенів, відібраних випадковим шляхом для терапії пеметрекседом і цисплатином, а також 830 пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії цисплатином і гемцитабіном. У всіх пацієнтів був діагностований місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний рак легенів, і всі вони отримували фолієву кислоту та вітамін В₁₂ у повному обсязі.

Таблиця 6

Системи органів	Часто та	Симптоми*	Пеметрексед/цисплатин		Гемцитабін/цисплатин	
			Токсичність будь-якого ступеня (%)	Токсичність 3–4-го ступеня	Токсичність	Токсичність 3–4-го ступеня
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем	Дуже часто	Зниження рівня	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Нейтропенія/гранулоцитопенія	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Лейкоцитопенія	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Зниження рівня тромбоцитів	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Порушення з боку нервової системи	Часто	Сенсорна	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Порушення смакових відчуттів	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Порушення 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
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже	Алопеція	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Часто	Висипання/десквамація	6,6	0,1	8,0	0,5
Ниркові розлади	Дуже	Підвищення	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Загальні розлади	Дуже	Втома	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, СТС (версія 2.0; NCI 1998) для кожного ступеня токсичності.

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

У цій таблиці 5 % межа введена для включення всіх симптомів, які розглядалися як пов'язані з пеметрекседом.

Клінічно значуща токсичність, яка спостерігалася в $\geq 1\%$ та $\leq 5\%$ пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії цисплатином і пеметрекседом, включає підвищення рівня АсАт, підвищення АлАт, інфекцію, фебрильну нейтропенію, ниркову недостатність, лихоманку, дегідратацію, кон'юнктивіт та зниження кліренсу креатиніну.

Клінічно значуща токсичність, яка спостерігалася в $< 1\%$ пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії цисплатином і пеметрекседом, включає підвищення рівнів ГГТ, загруднинний біль, аритмію, рухову нейропатію.

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

У таблиці 7 зазначено частоту та тяжкість побічних ефектів, які спостерігалися у $> 5\%$ із 800 пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії пеметрекседом, а також 402 пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії плацебо, в ході підтримуючого дослідження з застосуванням виключно пеметрекседу (дослідження JMEN) та для терапії пеметрекседом в ході тривалого підтримуючого дослідження з застосуванням виключно пеметрекседу (дослідження PARAMOUNT). У всіх пацієнтів був діагностований недрібноклітинний рак легенів IIIВ або IV ступеня, їм попередньо застосовувалася хіміотерапія препаратами платини. Пацієнти отримували фолієву кислоту та вітамін В₁₂ у повному обсязі.

Таблиця 7

Системи органів	Частота	Симптоми*	Пеметрексед (N=800)***		Плацебо (N=402)***	
			Токсичність будь-якого ступеня (%)	Токсичність	Токсичність	Токсичність
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем	Дуже	Зниження	18,06	4,5	5,2	0,5
	Часто	Лейкоцитопенія	5,8	1,9	0,7	0,2
		Нейтропенія	8,4	4,4	0,2	0,0
Порушення з боку нервової системи	Часто	Сенсорна	7,4	0,6	5,0	0,2
Порушення з боку травної системи	Дуже	Нудота	17,3	0,8	4,0	0,2
		Анорексія	12,8	1,1	3,2	0,0
	Часто	Бльовання	8,4	0,3	1,5	0,0

		Стоматит/муко-зит	6,8	0,8	1,7	0,0
Гепатобіліарні розлади	Часто	АлАт(SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		АсАт(SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Висипання/	8,1	0,1	3,7	0,0
Загальні розлади	Дуже часто	Втома	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
Ниркові розлади	Часто	Ниркові розлади****	7,6	0,9	1,7	0,0

АлАт–аланінамінотрансфераза; АсАт–аспартатамінотрансфераза; NCI–Національний інститут раку, США; СТСАЕ–загальні критерії токсичності побічних явищ.

* Критерії частоти: дуже часто – $\geq 10\%$; часто – $> 5\%$ та $< 10\%$. У цій таблиці 5% межа введена для включення всіх симптомів, які розглядалися як пов'язані з пеметрекседом.

** Посилання на критерії Національного інституту раку, США, СТС за лабораторними значеннями для кожного ступеня токсичності (версія 3.0, NCI 2003). Вказана частота повідомлення про явища відповідає вимогам СТСАЕ, версія 3.0.

*** Таблиця інтегрованих побічних реакцій містить об'єднані дані досліджень підтримуючої 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, яка спостерігалася в $\geq 1\%$ та $\leq 5\%$ пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для 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 рухову нейропатію.

Клінічно значуща токсичність, яка спостерігалася в $< 1\%$ пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії пеметрекседом, включає алергічні реакції/гіперчутливість, мультиформну еритему, надшлуночкову аритмію та легеневу емболію.

Безпека застосування оцінювалася у пацієнтів, відібраних випадковим шляхом для терапії пеметрекседом (N=800). Частота виникнення побічних реакцій оцінювалася у пацієнтів, які отримали ≤ 6 циклів підтримуючого лікування пеметрекседом (N=519), порівняно з пацієнтами, які отримали > 6 циклів лікування пеметрекседом (N=281). Підвищення частоти виникнення побічних реакцій (всіх ступенів тяжкості) спостерігалася зі збільшенням тривалості застосування. Значне підвищення частоти виникнення побічного явища, можливо пов'язаного із застосуванням лікарського засобу, у вигляді нейтропенії 3-го або 4-го ступеня спостерігалася зі збільшенням тривалості застосування пеметрекседу (≤ 6 циклів – $3,3\%$; > 6 циклів – $6,4\%$; $p=0,046$). Не спостерігалася статистично значущої різниці в частоті виникнення інших окремих побічних явищ 3-го, 4-го та 5-го ступенів зі збільшенням тривалості застосування.

Про серйозні кардіоваскулярні та цереброваскулярні події, включаючи інфаркт міокарда, стенокардію, порушення мозкового кровообігу та транзиторну ішемічну атаку, повідомлялося нечасто у ході клінічних досліджень пеметрекседу, звичайно у разі комбінації з іншими цитотоксичними агентами. Більшість пацієнтів, у яких були зареєстровані такі випадки, мали фактори кардіоваскулярного ризику в анамнезі.

У ході клінічних досліджень 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, кишкові перфорації, кишкові некрози 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.

Про випадки набряків у пацієнтів, які отримували лікування пеметрекседом, повідомлялося нечасто.

Про випадки езофагіту/радіаційного езофагіту повідомлялося нечасто у ході клінічних досліджень пеметрекседу.

Про випадки сепсису, іноді летальні, повідомлялося часто у ході клінічних досліджень пеметрекседу.

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 агентами.

Нечасто повідомлялося про випадки радіаційного пневмоніту у пацієнтів, які отримували радіаційну терапію до, під час чи після лікування пеметрекседом.

Рідко повідомлялося про випадки «радіаційної пам'яті» у пацієнтів, які раніше отримували радіаційну терапію.

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 летальні.

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

Рідко повідомлялося про випадки анафілактичного шоку.

Термін придатності. 3 роки.

Приготовлений розчин. У разі дотримання рекомендацій із приготування розчинений ліофілізат та розчин для інфузій пеметрекседу не містять протимікробних консервантів.

Хімічна та фізична стабільність розчиненого ліофілізату та розчину для інфузій пеметрекседу спостерігалася протягом 24 годин за умови зберігання в холодильнику. З мікробіологічної точки зору, приготовлений розчин для інфузій пеметрекседу слід використати негайно. Якщо лікарський засіб не було використано негайно, користувач несе відповідальність за його належне зберігання при температурі 2-8 °C не більше 24 годин.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 15-25 °C у недоступному для дітей місці. Приготовлений розчин зберігати при температурі 2-8 °C не більше 24 годин.

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

Категорія відпуску. За рецептом.