

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЛІМТА

(АЛІМТА[®])

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.

Алімта (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 тимідилатсинтетазу (TS), дегідрофолатредуктазу (DHFR) і гліцинамід-рибонуклеотид-формілтрансферазу (GARFT), які є основними фолатзалежними ферментами для біосинтезу тимідину та пуринових нуклеотидів *de novo*. Транспортування 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 фолілполіглютаматсинтетази. Поліглютаматні форми кумуються 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 його 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 піддається 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 B₁₂ не впливає на фармакокінетику пеметрекседу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Злоякісна мезотеліома плеври.

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

Недрібноклітинний рак легенів.

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

Алімта як монотерапія показана для підтримуючого лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплазмобластичний рак

легенів, у яких не було прогресування захворювання після хіміотерапії препаратами платини.

Алімта як монотерапія показана для лікування хворих на місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний неплаєксклітинний 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 ацетилсаліцилової кислоти ($\geq 1,3$ г/добу) можуть знижувати виведення пеметрекседу і, таким чином, підвищувати частоту виникнення побічних явищ. Тому

слід з обережністю призначати високі дози нестероїдних протизапальних препаратів або ацетилсаліцилової кислоти 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 ацетилсаліциловою кислотою 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 у пацієнтів потрібно контролювати протягом лікування. Пеметрексед не слід застосовувати пацієнтам до повернення абсолютного числа нейтрофілів (ACN) до значення $\geq 1,5 \times 10^9$ /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 АСН, 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 В₁₂. Тому пацієнти, які отримують терапію пеметрекседом, повинні отримувати фолієву кислоту та вітамін В₁₂ 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 ацетилсаліцилова кислота ($> 1,3$ 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. Про випадки нефрогенного нецукрового діабету та ниркового тубулярного некрозу також повідомлялось у ході постмаркетингових досліджень застосування пеметрекседу окремо або разом з іншими хіміотерапевтичними агентами. Більшість із цих явищ зникають після відміни прийому пеметрекседу. Слід регулярно стежити за гострим тубулярним некрозом, зниженням функції нирок та ознаками і симптомами нефрогенного нецукрового діабету (наприклад, гіпернатріємія) у пацієнтів.

Вплив на пеметрексед порожнинних рідин, таких як плевральний випіт та асцит, не встановлений повною мірою. У ході 2-ї фази дослідження 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 кліренсі 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 дренажу.

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. Статевозрілим 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 та протягом 6 місяців після завершення лікування.

Повідомлялося про випадки променевого пневмоніту у пацієнтів, які отримували променеву терапію до, під час або після терапії пеметрекседом. Цим пацієнтам слід приділяти особливу увагу та дотримуватись обережності при застосуванні інших радіосенсибілізуючих засобів.

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

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить приблизно 54 мг натрію на флакон, що еквівалентно приблизно 2,7 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози натрію для дорослого (2 г).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція.

Жінки, які можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування пеметрекседом та протягом 6 місяців після завершення лікування. Пеметрексед може спричинити генетичні порушення.

Статевозрілим чоловікам рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції та не ставати батьком дитини під час лікування та в період до 3 місяців після цього.

Вагітність.

Немає даних щодо застосування пеметрекседу вагітним, але, як і інші антиметаболіти, пеметрексед може спричиняти 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 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 лікарського засобу Алімта становить 500 мг/м^2 площі поверхні тіла (ППТ) у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин у перший день кожного 21-денного циклу. Рекомендована доза цисплатину становить 75 мг/м^2 ППТ у вигляді інфузії 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 лікарського засобу Алімта становить 500 мг/м^2 ППТ у вигляді внутрішньовенної інфузії 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 B₁₂ 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 B₁₂ 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 робити біохімічний аналіз крові для оцінки функції печінки та нирок. Абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) повинна становити $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитів – $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ перед проведенням будь-якого циклу хіміотерапії.

Кліренс креатиніну має бути ≥ 45 мл/хв.

Рівень загального білірубіну 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 призупинити з урахуванням достатнього часу для відновлення. Після відновлення пацієнти повинні отримувати терапію відповідно до рекомендацій, наведених у таблицях 1-3, що відповідають застосуванню Алімти як монотерапії або у комбінації з цисплатином.

Таблиця 1

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

Гематологічна токсичність

Показники	Доза
Найменше значення ANC $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та найменше значення тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$	75 % попередньої дози (для обох препаратів)

Найменше значення тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ без урахування найменшого значення ANC	75 % попередньої дози (для обох препаратів)
Найменше значення тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ 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, (СТС v2.0; NCI 1998) відповідають визначенню кровотечі ³ СТС 2-го ступеня.

У разі виникнення у пацієнта ознак негематологічної токсичності (за винятком нейротоксичності) ³ 3 ступеня введення Алімти 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 Алімти (комбінована терапія або монотерапія) та цисплатину.

Негематологічна токсичність^{a,b}

	Доза Алімти (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

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

^bОкрім нейротоксичності.

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

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

Нейротоксичність

Ступінь СТС ^a	Доза Алімти (мг/м ²)	Доза цисплатину (мг/м ²)
0-1	100 % попередньої дози	100 % попередньої дози
2	100 % попередньої дози	50 % попередньої дози

^aКритерії за версією загальних критеріїв токсичності Національного Інституту Раку, США (СТС v2.0; NCI 1998).

Терапію Алімтою 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 того, що пацієнти віком від 65 років мають більш високий ризик розвитку побічних реакцій, ніж 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 Тс99m-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.

Алімта призначена для внутрішньовенного застосування. Алімту слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин у перший день кожного 21-денного циклу.

Застереження щодо приготування та застосування лікарського засобу Алімта викладені в розділі «Особливі заходи безпеки». Рекомендації із розчинення та розведення Алімти 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 Алімти. Кожен флакон містить надлишок пеметрекседу для забезпечення отримання дози, що зазначена на маркуванні.
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 Алімти 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.

В таблиці 4 перераховано побічні явища незалежно від причини їх виникнення, пов'язані із застосуванням пеметрекседу як монотерапії або в поєднанні з цисплатином, які спостерігалися в рамках ключових реєстраційних досліджень (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN та PARAMOUNT) та постмаркетингового періоду.

ПР перераховані нижче за класами систем органів MedDRA. Для класифікації частоти була використана така термінологія:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та з невідомою частотою (неможливо оцінити з наявних даних).

Таблиця 4

Частота побічних явищ всіх категорій незалежно від причинності в рамках ключових реєстраційних досліджень: JMEI (Алімта проти Доцетакселу), JMDB (Алімта та Цисплатин проти Гемзару та Цисплатину), JMCH (Алімта плюс Цисплатин проти Цисплатину), JMEN та PARAMOUNT (Пеметрексед разом з найкращою підтримуючою терапією (Best Supportive Care) проти плацебо разом з найкращою підтримуючою терапією (Best Supportive Care)) та постмаркетингового періоду.

Клас системи органів (MedDRA)	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	З невідомою частотою
Інфекції та інвазії	Інфекційний фарингіт ^a	Сепсис ^b			Дермогіпо-дерміт	
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем	Нейтропенія Лейкопенія Зниження гемоглобіну	Фебрильна нейтропенія Зменшення кількості тромбоцитів	Панцитопенія	Аутоімунна гемолітична анемія		
Порушення з боку імунної системи		Гіперчутливість		Анафілактичний шок		

Порушення метаболізму і харчування		Зневоднення				
Порушення з боку нервової системи		Розлад смаку Периферична рухова нейропатія Периферична сенсорна нейропатія Запаморочення	Цереброваску-лярний випадок Ішемічний інсульт Внутрішньоче-репний крововилив			
Офтальмологічні порушення		Кон'юнктивіт Сухість очей Підвищена сльозливість Сухий кератокон'юнк-тивіт Набряк повік Захворювання поверхневого шару очей				
Серцеві порушення		Серцева недостатність Аритмія	Стенокардія Інфаркт міокарда Ішемічна хвороба серця Надшлуночкова аритмія			
Судинні порушення			Периферична ішемія ^c			
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння			Легенева емболія Інтерстиціальні хвороби легень ^{bd}			
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Стоматит Анорексія Блювання Діарея Нудота	Диспепсія Запор Біль у животі	Ректальний крововилив Шлунково-кишкові крововиливи Перфорація кишечника Езофагіт Коліт ^e			
Гепатобіліарні порушення		Підвищення рівня аланінаміно-трансферази Підвищення рівня аспартатаміно-трансферази		Гепатит		
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Висип Відлущування шкіри	Гіперпигментація Прурит Мультиформна еритема Алопеція Кропив'янка		Еритема	Синдром Стівенса – Джонсона ^b Токсичний епідермаль-ний некроліз ^b Пемфігоїд Бульозний дерматит Набутий бульозний епідермоліз Еритематоз-ний набряк ^f Псевдоце-люліт Дерматит Екзема Пруриго	
Порушення з боку сечовидільної системи	Зменшення кліренсу креатиніну Підвищення рівня креатиніну в крові	Ниркова недостатність Зниження швидкості клубочкової фільтрації				Нефрогенний нецук-ровий діабет Некроз нирко-вих кана-льців
Загальні порушення та реакції у місці введення	Слабкість	Пірексія Біль Набряки Біль у грудях Запалення слизової оболонки				
Дослідження		Підвищення рівня гамма-глутамілтранс-пептидаза				
Травми, отруєння та ускладнення під час процедур			Променевий езофагіт Променевий пневмоніт	Радіаційний дерматит		

^aЗ нейтропенією та без неї.

^bВ деяких випадках летальний.

^cІноді призводить до некрозу кінцівок.

^dЗ дихальною недостатністю.

^eСпостерігається лише в поєднанні з дисплатином.

^fПереважно нижніх кінцівок.

Термін придатності. 3 роки.

Приготовлений розчин. У разі дотримання рекомендацій із приготування розчинений ліофілізат та розчин для інфузій препарату Алімта 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 Алімта 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.

Упаковка. Ліофілізат у скляному флаконі; по 1 флакону в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Виробництво за повним циклом:

Елі Ліллі енд Компані.

Eli Lilly and Company.

Маркування та вторинна упаковка, контроль та випуск серії:

Ліллі Франс.

Lilly France.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.

Ліллі Корпорейт Сентер, Індіанаполіс, Індіана, 46285, США.

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana (IN) 46285, United States (USA).

Промислова зона 2, вул. Полковника Ліллі, 67640 Фегершайм, Франція.

Zone Industrielle, 2 rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.