МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004859-240518
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИСПОЛАТ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ИСПОЛАТ®

Международное непатентованное наименование: пеметрексед

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

Действующее вещество: пеметрексед динатрия гемипентагидрат в пересчете на пеметрексед – 500,0 мг;

Вспомогательное вещество: маннитол – 500,0 мг.

Описание

Лиофилизат: лиофилизированный порошок от почти белого до желтоватого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BA04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пеметрексед является антагонистом фолиевой кислоты, содержащим пирролопиримидиновое ядро. Противоопухолевое действие пеметрекседа реализуется путем нарушения фолат-зависимых метаболических процессов, необходимых для

клеточного деления. Исследования *in vitro* показали, что пеметрексед ингибирует тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамидрибонуклеотид-формилтрансферазу (GARFT), которые являются ключевыми фолат-зависимыми ферментами при *de novo* биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Пеметрексед проникает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и мембранных белковых фолат-связывающих транспортных систем. Поступая в клетку, пеметрексед быстро и эффективно превращается в полиглутаматные формы с помощью фермента фолилполиглутаматсинтетазы. Полиглутаматные формы задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами TS и GARFT.

Полиглутаминирование – это процесс, зависимый от времени и концентрации, который встречается в опухолевых клетках и в меньшей степени в нормальных тканях. У полиглутаминированых метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие чего увеличивается действие препарата в опухолевых клетках.

Исследования *in vitro* показали, что пеметрексед ингибирует рост клеточных линий мезотелиомы (MSTO-211H, NCI-H2052). Исследования с клетками мезотелиомы линии MSTO-211H показали, что при комбинированном применении пеметрекседа и цисплатина в исследованиях *in vitro* наблюдался синергизм противоопухолевого действия.

Фармакокинетика

Исследования *in vitro* показали, что около 81 % пеметрекседа связывается с белками плазмы. Связывание не нарушается при выраженной почечной недостаточности. Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

Приблизительно от 70 % до 90 % пеметрекседа выводится почками в неизмененном виде в первые 24 часа после введения. Общий плазменный клиренс пеметрекседа составляет 91,8 мл/мин и период полувыведения из плазмы составляет 3,5 часа у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина 90 мл/мин).

Площадь под кинетической кривой (AUC) и максимальная концентрация пеметрекседа в плазме (C_{max}) увеличиваются пропорционально введенной дозе. Фармакокинетика пеметрекседа не изменяется на протяжении многочисленных циклов лечения. Равновесный объем распределения пеметрекседа составляет 16,1 л.

Показания к применению

- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого;
- Злокачественная мезотелиома плевры.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата;
- Миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов < 1500 /мкл, тромбоцитов < 100 000 /мкл);
- Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 45 мл/мин);
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст;
- Одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки.

С осторожностью

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

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении препарата ИСПОЛАТ® у беременных нет. В связи с этим препарат ИСПОЛАТ® не следует применять при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Период грудного вскармливания

Данных о проникновении пеметрекседа или его метаболитов в грудное молоко человека или животных нет. Поскольку риск для новорожденных и грудных детей не может быть исключен, препарат ИСПОЛАТ® не следует применять в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

Препарат вводится внутривенно капельно в течение 10 минут.

Местнораспространненый или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином:

Рекомендованная доза препарата ИСПОЛАТ® – 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводится в дозе 75 мг/м^2 на фоне гидратации (см. Инструкцию по применению цисплатина) приблизительно через 30 минут после введения препарата ИСПОЛАТ® в

первый день каждого 21-дневного цикла.

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

Рекомендованная доза препарата ИСПОЛАТ® - 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла.

Вторая линия терапии. Монотерапия:

Рекомендованная доза препарата ИСПОЛАТ® - 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла.

Злокачественная мезотелиома плевры

Комбинированное лечение с цисплатином:

Рекомендованная доза препарата ИСПОЛАТ® – 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводится в дозе 75 мг/м^2 на фоне гидратации (см. Инструкцию по применению цисплатина) приблизительно через 30 минут после введения препарата ИСПОЛАТ® в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендации перед началом лечения препаратом ИСПОЛАТ®

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

Для уменьшения токсичности препарата пациентам, получающим пеметрексед, должны быть назначены препараты фолиевой кислоты или мультивитамины, содержащие фолиевую кислоту, обеспечивающие ее суточную потребность. Фолиевая кислота (от 350 мкг до 1000 мкг, в среднем 400 мкг) должна назначаться как минимум 5 дней в течение 7 дней перед первым введением пеметрекседа, во время всего цикла лечения и в течение 21 дня после последнего введения пеметрекседа. Пациентам также необходимо однократно ввести витамин В12 в дозе 1000 мкг внутримышечно в период 7 дней перед первым введением пеметрекседа и затем через каждые 3 цикла после начала лечения. Последующие введения витамина В12 в той же дозе могут проводиться в день введения пеметрекседа.

Наблюдение

Для всех пациентов, получающих пеметрексед, рекомендуется проводить наблюдение перед каждым введением препарата по общему клиническому анализу крови, включая определение лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Для оценки функции почек и печени перед каждым введением пеметрекседа следует проводить биохимический анализ крови. Перед началом каждого цикла химиотерапии абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

должно составлять ≥ 1500 клеток/мм^3, число тромбоцитов ≥ 100000 клеток/мм^3, концентрация общего билирубина ≤ 1,5 раза от верхней границы нормы (ВГН), щелочной фосфатазы, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз ≤ 3 раз от ВГН или ≤ 5 раз от ВГН при наличии метастазов в печени.

Рекомендации по снижению дозы

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

Таблица 1. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина

Гематологическая токсичность	**Коррекция дозы (мг/м^2)**
Минимальное содержание нейтрофилов < 500/мкл и минимальное содержание тромбоцитов ≥ 50000/мкл	75 % от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50000/мкл независимо от минимального содержания нейтрофилов	75 % от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50000/мкл с кровотечением[a] независимо от минимального содержания нейтрофилов	50 % от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)

[a] Эти критерии соответствуют определению кровотечения ≥ 2 степени в соответствии с критериями общей токсичности Национального института рака (NCI-CTC).

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

Таблица 2. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина

Негематологическая токсичность[а, б]	Доза пеметрекседа (мг/м^2)	Доза цисплатина (мг/м^2)
Любая токсичность 3 или 4 степени за исключением воспаления слизистой оболочки	75 % от предыдущей дозы	75 % от предыдущей дозы
Диарея, требующая госпитализации (независимо от степени) или диарея 3 или 4 степени	75 % от предыдущей дозы	75 % от предыдущей дозы
Воспаление слизистой оболочки 3 или 4 степени	50 % от предыдущей дозы	100 % от предыдущей дозы

[а] Согласно критериям NCI CTC;

[б] Исключая нейротоксичность.

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

Таблица 3. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина

Степень нейротоксичности	Доза пеметрекседа (мг/м^2)	Доза цисплатина (мг/м^2)
0-1	100 % от предыдущей дозы	100 % от предыдущей дозы
2	100 % от предыдущей дозы	50 % от предыдущей дозы

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты: Данные о повышении риска побочных эффектов у пациентов 65 лет и старше отсутствуют. Режим снижения доз соответствует общим рекомендациям.

Пациенты с нарушением функции почек: При показателях КК не менее 45 мл/мин коррекция дозы и режима введения препарата не требуется. Пациентам с КК менее 45 мл/мин применение пеметрекседа не рекомендуется (в связи с недостаточностью данных по применению препарата у такой категории пациентов).

Пациенты с нарушением функции печени: Недостаточно данных по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени с превышением концентрации билирубина в 1,5 раза от верхней границы нормы (ВГН), или превышением активности аминотрансфераз больше, чем в 3 раза от ВГН (при отсутствии метастазов в печени), или больше, чем в 5 раз от ВГН (при наличии метастазов в печени).

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

1. В качестве растворителя используется только 0,9 % раствор натрия хлорида.
2. Для получения раствора для инфузий содержимое флакона (500 мг) растворяют в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл. Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустимо изменение цвета раствора от бесцветного до светло-желтого или зеленовато-желтого цвета.
3. Объем полученного раствора пеметрекседа нужно дополнительно развести до 100 мл 0,9 % раствором натрия хлорида.
4. Перед введением раствор препарата необходимо осмотреть на наличие частиц и изменение цвета.
5. Раствор для введения необходимо использовать немедленно или в течение 24 часов при условии хранения при температуре 2-8 °С, так как пеметрексед и рекомендуемый растворитель не содержат антибактериальных консервантов. Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом (местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥ 10 %), часто (< 10 % и ≥ 1 %), нечасто (< 1 % и ≥ 0,1 %), редко (< 0,1 %).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: лейкопения, нейтропения, анемия.

Часто: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея.

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), запор, боли в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: сыпь/шелушение.

Часто: кожный зуд, алопеция, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: сенсорная или моторная нейропатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: повышение концентрации сывороточного креатинина.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: суправентрикулярная аритмия.

Прочие

Очень часто: повышенная утомляемость.

Часто: лихорадка, присоединение вторичных инфекций без нейтропении, фебрильная нейтропения, аллергические реакции.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином (местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥ 10 %), часто (< 10 % и ≥ 1 %), нечасто (< 1 % и ≥ 0,1 %), редко (< 0,1 %).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор.

Часто: диспепсия, изжога, повышение активности АЛТ и АСТ.

Нечасто: повышение активности гамма-глютамилтрансферазы (ГГТ).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: алопеция.

Часто: сыпь/шелушение.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: сенсорная нейропатия, нарушение вкуса.

Нечасто: моторная нейропатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень часто: повышение концентрации сывороточного креатинина.

Часто: снижение клиренса креатинина, почечная недостаточность.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: аритмия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: боли в грудной клетке.

Прочие

Очень часто: повышенная утомляемость.

Часто: присоединение вторичных инфекций, конъюнктивит, обезвоживание, фебрильная нейтропения, повышение температуры тела.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии (местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥ 10 %), часто (< 10 % и ≥ 1 %), нечасто (< 1 % и ≥ 0,1 %), редко (< 0,1 %).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: анемия.

Часто: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, анорексия.

Часто: рвота, воспаление слизистых оболочек/стоматит, диарея, запор, повышение активности АЛТ и АСТ.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь/шелушение, алопеция, кожный зуд.

Нечасто: мультиформная эритема.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: сенсорная или моторная нейропатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение клубочковой фильтрации, почечная недостаточность.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: суправентрикулярная аритмия.

Прочие

Очень часто: повышенная утомляемость.

Часто: отеки, болевой синдром, фебрильная нейтропения, присоединение вторичных инфекций, лихорадка без нейтропении, конъюнктивит, повышенное слезоотделение, головокружение.

Нечасто: аллергические реакции, тромбоэмболия легочной артерии.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином (злокачественная мезотелиома плевры) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥ 10 %), часто (< 10 % и ≥ 1 %), нечасто (< 1 % и ≥ 0,1 %), редко (< 0,1 %).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор.

Часто: диспепсия, повышение активности АЛТ, АСТ и ГГТ.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: сыпь, алопеция.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сенсорная нейропатия.

Часто: нарушение вкуса.

Нечасто: моторная нейропатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень часто: повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение клиренса креатинина.

Часто: почечная недостаточность.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: аритмия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: боли в грудной клетке.

Прочие

Очень часто: повышенная утомляемость.

Часто: конъюнктивит, обезвоживание, фебрильная нейтропения, присоединение вторичных инфекций, повышение температуры тела, крапивница.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении пеметрекседа в других клинических исследованиях:

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

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

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

Постмаркетинговые данные:

Нечасто: отеки, ишемия конечностей, в некоторых случаях с развитием некроза, острая почечная недостаточность, лучевой пневмонит.

Редко: у пациентов, ранее получавших лучевую терапию, отмечались случаи повторного развития кожных реакций, подобных лучевым (анамнестическая реакция на облучение) при последующем назначении пеметрекседа; также были зарегистрированы случаи буллезного дерматита, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях с летальным исходом; редко сообщалось о случаях развития иммуно-опосредованной гемолитической анемии, анафилактического шока.

Передозировка

Ожидаемые осложнения передозировки включают угнетение костного мозга, проявляющееся нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией. Также могут наблюдаться присоединение вторичных инфекций, диарея, воспаление слизистых оболочек, сыпь.

В случае подозрения на передозировку препарата следует регулярно контролировать общий анализ крови.

Лечение: симптоматическое, включая немедленное применение кальция фолината или фолиновой кислоты.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что пеметрексед активно секретируется посредством ОАТ3 (переносчик органических анионов человека 3 типа).

Совместное применение с препаратами, обладающими нефротоксическим действием (аминогликозиды, «петлевые» диуретики, циклоспорин, препараты платины) или веществами, выводящимися почками посредством канальцевой секреции (например, пенициллин, пробенецид) может привести к снижению клиренса пеметрекседа. Совместное применение препарата ИСПОЛАТ® с указанными препаратами должно проводиться с осторожностью и, при необходимости, под тщательным контролем клиренса креатинина.

Результаты исследований *in vitro* на микросомах гепатоцитов человека свидетельствуют о том, что пеметрексед минимально взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2. Данные о влиянии пеметрекседа на индукцию изоферментов цитохрома Р450 отсутствуют. При назначении пеметрекседа согласно рекомендациям, значительной индукции ферментов не ожидается.

Фармакокинетика пеметрекседа не меняется при применении фолиевой кислоты внутрь и витамина В12 внутримышечно.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в высоких дозах (например, 400 мг ибупрофена 4 раза в день) или ацетилсалициловой кислоты (1300 мг/сутки) одновременно с терапией пеметрекседом даже у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) может привести к снижению клиренса пеметрекседа и усилению его побочного действия. Применение ацетилсалициловой кислоты в дозах 325 мг каждые 6 часов не влияет на фармакокинетику пеметрекседа. Влияние более высоких доз ацетилсалициловой кислоты на фармакокинетику пеметрекседа не известно.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени (клиренс креатинина 45-79 мл/мин) не рекомендуется применение высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов (например, ибупрофен) или высоких доз ацетилсалициловой кислоты в течение 2-х дней перед применением пеметрекседа, в день применения и 2-х дней после применения.

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии между пеметрекседом и нестероидными противовоспалительными препаратами с большим периодом полувыведения, все пациенты, получающие нестероидные противовоспалительные препараты должны прервать их применение минимум за 5 дней до приема пеметрекседа, в день приема и в течение 2-х дней после приема. Если требуется совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, пациентам необходим строгий

мониторинг токсичности, особенно мониторинг миелосупрессии и токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта.

Пеметрексед не совместим с растворами, содержащими кальций, включая раствор Рингера лактата и раствор Рингера. Совместное применение пеметрекседа с другими растворами не исследовано, и поэтому не рекомендуется (за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида).

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

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

Цисплатин не влияет на фармакокинетику пеметрекседа. Пеметрексед не влияет на фармакокинетику препаратов на основе платины.

Особые указания

Препарат ИСПОЛАТ® должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью пеметрекседа.

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

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

Перед началом применения препарата ИСПОЛАТ® абсолютное количество нейтрофилов должно составлять ≥ 1500 в мкл, тромбоцитов ≥ 100000 в мкл.

Назначение фолиевой кислоты и витамина В12 снижает токсичность пеметрекседа и необходимость редукции дозы при гематологической и негематологической токсичности 3/4 степени, таких как нейтропения, фебрильная нейтропения и инфекция с нейтропенией 3/4 степени.

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

Влияние наличия выпота в серозных полостях (асцита или плеврита) на действие пеметрекседа окончательно не известно. У пациентов с выпотом в серозных полостях, находящихся в стабильном состоянии, не было отмечено различий в концентрациях пеметрекседа в плазме, вводимого в стандартной дозе, или его клиренса по сравнению с пациентами без такового выпота. Таким образом, следует рассмотреть возможность

дренирования выпота перед началом лечения пеметрекседом, однако это не является обязательным условием.

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

Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг.

По 500 мг пеметрекседа во флаконе бесцветного прозрачного стекла тип I вместимостью 50 мл, укупоренном пробкой из бромбутилкаучука, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Восстановленный раствор лекарственного препарата хранить в течение 24 ч при температуре от 2 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Авенида Хуан де Гарай 850 2° D, Буэнос-Айрес,

Аргентина.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / Фасовщик (первичная упаковка)

Лаборатория ИМА С.А.И.С., Пальпа 2862, Буэнос-Айрес, Аргентина.

Упаковщик (вторичная/третичная упаковка) / Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества

Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Авенида Эва Перон 5824/30, ул. Доктор Хосе-Игнасио де ла Роса 5921/23/25/27/33 (индекс C1439BSW), Буэнос-Айрес, Аргентина.

Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя

ООО «Генфа»

119421, Москва, Ленинский проспект, д. 99, этаж 2, пом. V, комн. 14-33; 33А; 34-38.

Тел.: 8 (495) 662-50-65.

Факс: 8 (495) 662-50-61.

Телефон горячей линии: 8 (800) 234-02-14.

Генеральный директор
ООО «Генфа» О.В. Калашник