

Алимта — Alimta (Пеметрексед)

Местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого. Злокачественная мезотелиома плевры.

Формы выпуска: лиофилизат

Состав

В одном флаконе содержится:

активное вещество: пеметрекседа дианагрия гептагидрат, эквивалентный 500 мг пеметрекседа;

вспомогательные вещества: маннитол — 500,0 мг. хлористоводородной кислоты раствор 10 % и/или натрия гидроксида раствор 10 % (добавляют в процессе производства для установления pH) — q.s.

Описание

Ллиофилизат от белого до светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета.

Фармакологическое действие

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

гл утам атс и нтетаз ы.

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

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

Фармакокинетика

Постоянный объем распределения пеметрекседа равен 9 л/м². Около 81 % пеметрекседа связывается с белками плазмы. Связывание не нарушается при выраженной почечной недостаточности.

Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

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

Показания к применению

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

Противопоказания

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

- Беременность, период лактации;
- Детский возраст (отсутствие данных по безопасности и эффективности);
- 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.

Способ применения и дозы

В/в капельно в течение 10 мин. Злокачественная мезотелиома плевры (комбинированное лечение с цисплатином): рекомендованная доза пеметрекседа — 500 мг/кв.м в 1-й день каждого 21-дневного цикла; цисплатин — 75 мг/кв.м в виде 2-х часовой в/в инфузии на фоне гидратации через 30 мин после введения пеметрекседа в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Немелкоклеточный рак легкого (монотерапия): рекомендованная доза — 500 мг/кв.м в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Коррекция дозы перед повторными курсами должна основываться на наиболее низком пороге гематологических показателей или на максимальной негематологической токсичности в течение предыдущего цикла лечения. Лечение может быть отсрочено с целью восстановления от токсичности. По мере восстановления пациентам необходимо продолжить лечение по схеме (в монотерапии или в комбинации с цисплатином): при содержании нейтрофилов 500/мкл и минимальное содержание тромбоцитов более 50000/мкл вводят 75% от предыдущей дозы (оба препарата); при количестве тромбоцитов менее 50000/мкл независимо от минимального содержания нейтрофилов назначают 50% от предыдущей дозы (оба препарата). При развитии негематологической токсичности (исключая нейротоксичность) более 3 ст. (за исключением повышения активности «печеночных» трансаминаз 3 ст.), введение пеметрекседа необходимо отложить до восстановления показателей, соответствующих значению перед началом лечения. Далее терапию продолжают по схеме: любая токсичность 3 ст. (за исключением повышения активности <печеночных> трансаминаз 3 ст.) или 4 ст. за исключением воспаления слизистой оболочки — 75% от предыдущей дозы (оба препарата); диарея, требующая госпитализации (независимо от степени) или диарея 3 или 4 ст. — 75% от предыдущей дозы (оба препарата); воспаление слизистой

оболочки 3 или 4 ст. — 50% от предыдущей дозы для пеметрекседа и 100% от предыдущей дозы для цисплатина. В случае развития нейротоксичности коррекцию дозы пеметрекседа и цисплатина проводят по схеме: 0-1 ст. токсичности — 100% от предыдущей дозы (оба препарата); 2 ст. токсичности — 100% от предыдущей дозы для пеметрекседа и 50% от предыдущей дозы для цисплатина. Лечение отменяют, если отмечается нейротоксичность 3 или 4 ст, а также гематологическая и негематологическая токсичность 3 или 4 ст. после двух снижений доз (за исключением повышения активности <печеночных> трансаминаз 3 ст.) и немедленно отменяют при наличии нейротоксичности 3 или 4 ст. Содержимое флакона (500 мг) растворяют в 20 мл 0.9% раствора NaCl (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл. Флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустимо изменение цвета раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтого цвета. Соответствующий объем полученного раствора пеметрекседа дополнительно разводят до 100 мл 0.9% раствором NaCl.

Побочное действие

Монотерапия пеметрекседом с добавлением фолиевой кислоты и цианокобаламина: очень часто — более 10%, часто — более 1% и менее 10%, редко — менее 1% (в скобках указана частота токсичности в % всех степеней/из них 3-4 ст. соответственно). Со стороны органов кроветворения: очень часто — лейкопения (12.1-15.2%/4.2-5.4%), нейтропения (14.7-10.9%/8.2-5.3%), анемия (14.9-19.2%/3.3-4.2%); часто тромбоцитопения (7-8.3%/1.9-2.3%). Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота (30.9-39.2%/2.6%), рвота (19.6-16.2%/1.5-2.1%), анорексия (18.6-21.9%/1.4-1.9%), стоматит/фарингит (14.7-15.4%/0.7-1.1%), диарея (12.8-15.2%/0.4-0.9%), повышение активности АЛТ (7.9-15.6%/1.9-7%) и АСТ (6.8-13.1%/1.1-4.4%); часто — запор, боль в животе, редко — колит. Со стороны кожных покровов: очень часто — сыпь/шелушение (14.0-15.9%/0-0.2%); часто — кожный зуд, алопеция; редко — мультиформная эритема. Со стороны периферической нервной системы: часто — сенсорная или моторная нейропатия. Со стороны мочевыделительной системы: часто — повышение содержания креатинина. Со стороны ССС: редко — суправентрикулярная тахикардия. Прочие: очень часто — повышенная утомляемость (34%/4.7-5.3%); часто — лихорадка, фебрильная нейтропения,

аллергические реакции, присоединение вторичных инфекций без нейтропении.

Передозировка

Ожидаемые осложнения передозировки включают угнетение функции 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

Нефротоксичные ЛС и/или ЛС, выводящиеся почками, могут снизить клиренс пеметрекседа. In vitro пеметрексед минимально взаимодействует с ЛС, метаболизирующимися цитохромом P450 (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2). Фармакокинетика пеметрекседа не меняется при одновременном приеме внутрь фолиевой кислоты, в/м введением цианокобаламина, а также при введении цисплатина. Не изменяет общий клиренс Pt. Можно применять совместно с ибупрофеном (400 мг 4 раза в день) у пациентов с нормальной функцией почек (КК более 80 мл/мин), при ХПН легкой или средней степени тяжести (КК — 45-79 мл/мин) необходимо соблюдать осторожность. Больным с легкой и средней степенью тяжести ХПН не рекомендуется применение НПВП с коротким T_{1/2} 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 НПВП с длительным T_{1/2}, необходимо прервать лечение НПВП за 5 дней (минимум) до приема пеметрекседа, в день приема и в течение 2-х дней после приема. Если требуется совместное назначение НПВП, необходим строгий контроль токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны ЖКТ. Не совместим с раствором Рингера лактата и раствором Рингера. Не

рекомендуется смешивать с растворами др. ЛС.

Особенности применения

Препарат должен назначаться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых ЛС. 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 должны быть назначены препараты фолиевой кислоты или поливитамины, содержащие суточную дозу фолиевой кислоты (350-1000 мкг, в среднем 400 мкг) как минимум 5 дней в течение 7 дней перед первым введением пеметрекседа. Прием фолиевой кислоты должен продолжаться во время всего цикла лечения и в течение 21 дня после последнего введения пеметрекседа. Также необходимо однократно ввести цианокобаламин в дозе 1000 мкг в/м в период 7 дней перед первым введением пеметрекседа и через каждые 3 цикла после начала лечения. Последующие введения цианокобаламина в той же дозе могут проводиться в день введения пеметрекседа. Назначение фолиевой кислоты и цианокобаламина снижает токсичность пеметрекседа и необходимость снижения дозы при гематологической и негематологической токсичности 3/4 ст., таких как нейтропения, фебрильная нейтропения и инфекция с нейтропенией 3/4 ст. Перед началом применения препарата абсолютное количество нейтрофилов должно составлять более 1500/мкл, тромбоцитов более 100000/мкл. Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови. Больным с клиническими проявлениями асцита и плеврита необходимо дренирование выпота перед началом применения пеметрекседа, т.к. влияние этих состояний на действие пеметрекседа не известно. Перед введением раствор препарата необходимо визуально оценить прозрачность раствора и его цвет. Пеметрексед и рекомендуемый растворитель не содержат противомикробных консервантов, поэтому полученный раствор для введения необходимо использовать в течение 24 ч после разведения при хранении при температуре 2-8 град.С или 15-25 град.С. Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

Меры предосторожности

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 управлять 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 во флаконе.
По одному флакону с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

При температуре от 15 до 25 °С.

Приготовленный раствор: при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.