

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

### ПЕМЕТРЕКСЕД

лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 500,0 мг

#### Международное непатентованное название

Пеметрексед

Pemetrexed

#### Химическое название

Динатриевая соль N-(4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил)-L-глутаминовой кислоты гептагидрат  
{динатрий-(2S)-2-[[4-[2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил]амино]пентандиоат гептагидрат}

#### Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство. Антиметаболит.

#### Общая характеристика

Лиофилизированная масса от белого до желтоватого или желтовато-зеленого цвета.

#### Состав

*Активное вещество:*

пеметрексед – 500,0 мг (в виде пеметрекседа динатриевой соли гептагидрата)

*Вспомогательные вещества:*

маннитол – 500,0 мг

Для корректировки pH лекарственного средства используются 2,74 М раствор хлористоводородной кислоты или 2,5 М раствор натрия гидроксида.

#### Форма выпуска

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий по 500 мг

#### Код АТХ:

L01BA04.

#### Фармакологические свойства

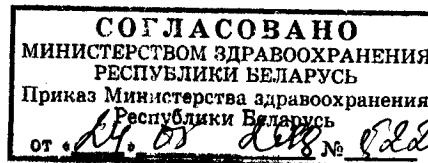
##### *Фармакодинамика*

Пеметрексед является многоцелевым антифолатом, ингибирующим тимидилатсинтетазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу (GARFT) – ключевые фолат-зависимые ферменты в биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов.

Пеметрексед поступает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и белковых фолат-связывающих транспортных систем. В клетке Пеметрексед быстро и эффективно превращается в полиглутаматные формы с помощью фермента фолил-полиглутаматсинтетазы. Полиглутаматные формы задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами тимидилатсинтетазы (TS) и глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазы (GARFT). Полиглутамация — это процесс, зависящий от времени и концентрации, который встречается в опухолевых клетках и, в меньшей степени, в нормальных тканях. У полиглутамированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие чего увеличивается действие препарата в опухолевых клетках. При комбинированном применении Пеметрекседа и Цисплатина в исследованиях *in vitro* наблюдался синергизм противоопухолевого действия.

##### *Фармакокинетика*

Постоянный объем распределения Пеметрекседа равен 16.1 л. Приблизительно 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 неизменном 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 немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого (аденокарцинома, крупноклеточный рак). Злокачественная мезотелиома плевры. Пеметрексед не предназначен для лечения больных немелкоклеточным плоскоклеточным раком легкого.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к Пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Уровень клиренса креатинина менее 45 мл/мин. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

### **Способ применения и дозировка**

Пеметрексед вводится внутривенно капельно в течение 10 минут.

*Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого (аденокарцинома, крупноклеточный рак)*

Первая линия терапии. Комбинированное лечение с Цисплатином:

Рекомендованная доза Пеметрекседа – 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне гидратации (см. инструкцию по применению цисплатина) приблизительно через 30 минут после введения Пеметрекседа в первый день каждого 21-дневного цикла.

Вторая линия терапии. Монотерапия:

Рекомендованная доза Пеметрекседа – 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла.  
*Злокачественная мезотелиома плевры*

Комбинированное лечение с Цисплатином:

Рекомендованная доза Пеметрекседа – 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне гидратации (см. инструкцию по применению цисплатина) приблизительно через 30 минут после введения Пеметрекседа в первый день каждого 21-дневного цикла.

*Рекомендации перед началом применения препарата Пеметрексед*

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

Для снижения токсичности препарата пациентам, получающим Пеметрексед, должны быть назначены препараты фолиевой кислоты или мультивитамины, содержащие фолиевую кислоту в суточной дозе. Фолиевая кислота в суточной дозе (от 350 мкг до 1000 мкг перорально, в среднем 400 мкг) должна назначаться как минимум 5 дней из 7 дней перед первым введением Пеметрекседа, и такое дозирование должно продолжаться во время всего цикла лечения и в течение 21 дня после последнего введения Пеметрекседа.

Пациентам также необходимо однократно ввести витамин В<sub>12</sub> 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 В<sub>12</sub> в той же дозе могут проводиться в день введения Пеметрекседа.

*Рекомендации по снижению дозы*

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, пользуясь рекомендациями в Таблицах 1-3, которые относятся к применению Пеметрекседа в монотерапии или в комбинации с Цисплатином.

Таблица 1. Режим дозирования Пеметрекседа (при монотерапии или комбинированном лечении) и Цисплатина в случае развития гематологической токсичности	
Минимальное содержание нейтрофилов <500/мкл и минимальное содержание тромбоцитов >50 000/мкл	75% от предыдущей дозы (оба препарата)

Минимальное содержание тромбоцитов <50 000/мкл независимо от минимального содержания нейтрофилов	75% от предыдущей дозы (оба препарата)
Минимальное содержание тромбоцитов <50 000/мкл с кровотечением <sup>а</sup> независимо от минимального содержания нейтрофилов	50% от предыдущей дозы (оба препарата)

<sup>а</sup> Эти критерии соответствуют определению кровотечения  $\geq$  степени 2 в соответствии с Общепринятыми Критериями Токсичности, версия 2 (NCI 1998)

При развитии негематологической токсичности (исключая нейротоксичность)  $\geq 3$  степени (за исключением повышения уровня трансаминаз 3 степени) введение Пеметрекседа необходимо отложить до восстановления показателей, соответствующих уровню перед началом лечения. Далее терапию необходимо продолжить в соответствии с рекомендациями, изложенными в Таблице 2.

	Доза Пеметрекседа	Доза Цисплатина (мг/м <sup>2</sup> )
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

<sup>а</sup> NCI CTC (Общепринятые Критерии Токсичности)

<sup>б</sup> Исключая нейротоксичность

В случае нейротоксичности рекомендованная коррекция дозы Пеметрекседа и Цисплатина отображена в Таблице 3. Пациентам необходимо отменить лечение, если отмечается нейротоксичность 3 или 4 степени.

Степень токсичности	Доза Пеметрекседа (мг/м <sup>2</sup> )	Доза Цисплатина (мг/м <sup>2</sup> )
0-1	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
2	100% от предыдущей дозы	50% от предыдущей дозы

Лечение Пеметрекседом должно быть отменено, если у пациента отмечается гематологическая и негематологическая токсичность 3 или 4 степени после двух снижений доз (за исключением повышения уровня трансаминаз 3 степени) или немедленно отменено при наличии нейротоксичности 3 или 4 степени.

#### **Особые группы пациентов**

**Пожилые:** Данных о повышении риска побочных эффектов у пациентов 65 лет и старше нет. Режим снижения доз соответствует общим рекомендациям.

**Дети:** Пеметрексед не рекомендуется применять у детей, так как безопасность и эффективность применения у детей при злокачественной мезотелиоме плевры и немелкоклеточном раке легкого не установлена.

**Пациенты с нарушением функции почек:** При показателях клиренса креатинина не менее 45 мл/мин коррекция дозы и режима введения препарата не требуется. Пациентам с показателями уровня клиренса креатинина менее 45 мл/мин, применение Пеметрекседа не рекомендуется (в связи с недостаточностью данных по применению препарата у такой категории больных).

**Пациенты с нарушением функции печени:** Недостаточно данных по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени с повышением содержания билирубина больше,

чем в 1,5 раза от верхней границы нормы (ВГН), или повышением уровня трансаминаз 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. Восстановление и дальнейшее разведение раствора Пеметрекседа для внутривенной инфузии осуществляют с соблюдением правил асептики.
2. В качестве растворителя используется только 0,9% раствор натрия хлорида.
3. Рассчитывают дозу и необходимое количество флаконов. Каждый флакон содержит избыток Пеметрекседа, чтобы облегчить его применение.
4. 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 лиофилизированного порошка. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустимо изменение цвета раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтого цвета. рН восстановленного раствора Пеметрекседа составляет от 6,6 до 7,8.

#### **НЕОБХОДИМО ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ РАЗВЕДЕНИЕ.**

5. Соответствующий объем полученного раствора Пеметрекседа нужно дополнительно развести до 100 мл 0,9% раствором натрия хлорида.

Инфузионные растворы Пеметрекседа, приготовленные, как указано выше, совместимы с поливинилхлоридными и полиолефиновыми наборами для введений и инфузионными пакетами.

6. Перед введением приготовленный раствор препарата необходимо осмотреть на наличие механических включений и изменения цвета. При обнаружении механических включений или недопустимого изменения цвета раствор вводить нельзя.

#### *Срок годности восстановленного и инфузионного растворов*

Так как Пеметрексед и рекомендуемый растворитель не содержат антимикробных консервантов, полученный раствор для введения необходимо использовать в течение 24 часов после разведения при хранении при температуре 2-8°C или 15-25°C.

Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

#### **Побочное действие**

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии Пеметрекседом с добавлением фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (> 10%), часто (> 1% и < 10%), нечасто (< 1% и > 0.1%), редко (< 0.1%).

В скобках указана частота токсичности в процентах всех степеней / из них 3-4 степени соответственно.

*Со стороны системы кроветворения:* очень часто – лейкопения (15.2%/5.4%), нейтропения (14.7%/8.2%), анемия (19.2%/4.2%); часто – тромбоцитопения.

*Со стороны органов пищеварения:* очень часто – тошнота (39.2%/2.6%), рвота (19.6%/2.1%), анорексия (21.9%/1.9%), стоматит/фарингит (15.4%/1.1%), диарея (15.2%/0.9%), повышение уровня аланинтрансферазы (АЛТ) (15.6%/7.0%) и аспартаттрансферазы (АСТ) (13.1%/4.4%); часто – запоры, боль в животе.

*Со стороны кожи и кожных придатков:* очень часто – сыпь/шелушение (15.9%/0.2%); часто – кожный зуд, алопеция; нечасто - мультиформная эритема.

*Со стороны периферической нервной системы:* часто – сенсорная или моторная нейропатия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто – повышение уровня креатинина.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко – суправентрикулярная тахикардия.

*Прочие:* очень часто – повышенная утомляемость (34.0%/5.3%); часто – лихорадка, фебрильная нейтропения, аллергические реакции и присоединение вторичных инфекций без нейтропении.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении комбинации Пеметрекседа и Цисплатина с добавлением фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (> 10%), часто (> 1% и < 10%), нечасто

(< 1% и > 0.1%), редко (< 0.1%). В скобках указана частота токсичности в процентах всех степеней / из них 3-4 степени соответственно.

*Со стороны системы кроветворения:* очень часто – лейкопения (53.0%/14.9%), нейтропения (56.0%/23.2%), анемия (33.0%/5.6%); тромбоцитопения (23.2%/5.4%).

*Со стороны органов пищеварения:* очень часто – тошнота (82.1%/11.9%), рвота (56.5%/10.7%), анорексия (26.6%/2.4%), стоматит/фарингит (23.2%/3.0%), диарея (16.7%/3.6%), запор (21.0%/0.8%); часто - диспепсия, повышение уровня аланинтрансферазы (АЛТ), аспартаттрансферазы (АСТ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ).

*Со стороны кожи и кожных придатков:* очень часто – сыпь/шелушение (16.1%/0.6%), алопеция (11.9%/0%).

*Со стороны периферической нервной системы:* очень часто – сенсорная нейропатия, часто - нарушение вкуса; нечасто – моторная нейропатия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* очень часто – повышение уровня креатинина (10.7%/0.8%), снижение клиренса креатинина (16.1%/0.6%); часто – почечная недостаточность.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто – аритмия.

*Со стороны органов дыхания:* часто – боли в грудной клетке.

*Прочие:* очень часто – повышенная утомляемость (47.6%/10.1%); часто – конъюнктивит, обезвоживание, фебрильная нейтропения, инфекция, повышение температуры, крапивница.

#### Постмаркетинговые данные:

*Со стороны органов дыхания:* редко – интерстициальные пневмониты.

*Со стороны органов пищеварения:* редко – колиты.

*Со стороны мочевыделительной системы:* частота неизвестна – нефрогенный несахарный диабет, некроз почечных канальцев.

#### **Передозировка**

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

Лечение: симптоматическое, включая немедленное применение Лейковорина или Тимидина.

#### **Меры предосторожности**

Пеметрексед несовместим с раствором Рингера лактата и раствором Рингера.

Совместное назначение Пеметрекседа с другими препаратами и растворами не исследовано и поэтому не рекомендуется.

Препарат Пеметрексед должен назначаться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Пеметрексед может угнетать функцию костного мозга, что проявляется нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией (или панцитопенией); как правило, миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью.

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.

Перед началом применения препарата абсолютное число нейтрофилов (АЧН) должно составлять > 1 500 в мкл, тромбоцитов >100 000 в мкл. Коррекция дозы перед повторными курсами должна основываться на наиболее низком пороге гематологических показателей (АЧН, число тромбоцитов) или на максимальной негематологической токсичности в течение предыдущего цикла лечения.

Назначение фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> снижает токсичность пеметрекседа и необходимость снижения дозы при гематологической и негематологической токсичности 3/4 степени, таких как нейтропения, фебрильная нейтропения и инфекция с нейтропенией 3/4 степени. Таким образом, всем пациентам, получающим терапию пеметрекседом, следует назначить фолиевую кислоту и витамин В<sub>12</sub> для снижения токсического действия пеметрекседа.

Отмечены дерматологические реакции у пациентов, не получавших препараты на основе кортикостероидов перед проведением терапии пеметрекседом. Премедикация дексаметазоном (или его аналогом) позволяет снизить частоту и выраженность кожных реакций.

Не рекомендуется назначать Пеметрексед пациентам с клиренсом креатинина  $< 45$  мл/мин, поскольку недостаточно данных о его применении у таких пациентов.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени (клиренс креатинина 45-79 мл/мин) не следует назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (ибупрофен, ацетилсалициловая кислота [ $> 1,3$  г/сут]) за 2 дня до применения пеметрекседа, в день проведения инфузии пеметрекседа, а также в течение 2 дней после его введения.

В случае, если пациентам с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени назначена терапия пеметрекседом, как минимум за 5 дней до начала терапии пеметрекседом следует приостановить прием НПВП с длительным периодом полувыведения и не возобновлять прием этих препаратов в день проведения инфузии пеметрекседа, а также в течение 2 дней после его введения.

Были получены сообщения о развитии серьезных нарушений функции почек, включая острую почечную недостаточность, при применении лекарственных средств, содержащих пеметрексед, как при монотерапии, так и в сочетании с приемом других химиотерапевтических препаратов. Многие пациенты имели факторы риска развития нарушений функции почек, включая дегидратацию, предшествующую гипертензию или сахарный диабет.

В пострегистрационном периоде также сообщалось о нефрогенном несахарном диабете и некрозе почечных канальцев при применении лекарственного средства пеметрексед при монотерапии или в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами. Большинство нежелательных явлений разрешилось после отмены лекарственного средства. Необходимо регулярно контролировать пациентов в отношении развития острого тубулярного некроза, снижения функции почек и признаков/симптомов нефрогенного несахарного диабета (например, гипернатриемии).

Влияние наличия выпота в серозных полостях (асцита и плеврита) на действие пеметрекседа окончательно не известно. У пациентов с выпотом в серозных полостях, находящихся в стабильном состоянии, не было отмечено различий в плазменных концентрациях пеметрекседа, вводимого в стандартной дозе, или его клиренсе по сравнению с пациентами без выпота. Следует рассмотреть вопрос о проведении дренирования выпота перед началом применения пеметрекседа, однако это не является обязательным условием.

При одновременном применении пеметрекседа и цисплатина отмечена тяжелая дегидратация, связанная с токсическим действием данной комбинации на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), в связи с этим следует назначить антиэметическую терапию и обеспечить надлежащую гидратацию до и/или после применения комбинации пеметрекседа с цисплатином.

В ходе клинических испытаний пеметрекседа имели место редкие случаи серьезных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда и цереброваскулярные нарушения, при этом пеметрексед, как правило, применялся в составе комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами. Большинство пациентов с такими нарушениями до начала терапии имели сердечно-сосудистые факторы риска.

В связи с угнетением иммунного статуса, часто отмечаемым у онкологических больных, не рекомендуется использование живых аттенуированных вакцин в период лечения пеметрекседом.

Сообщалось о случаях развития радиационной пневмонии у пациентов, получавших лучевую терапию до, во время или после лечения пеметрекседом. Следует с осторожностью применять Пеметрексед у таких пациентов, в том числе при использовании с другими радиосенсибилизаторами. У пациентов, получавших лучевую терапию за недели или годы до начала лечения пеметрекседом, имели место случаи реактивации лучевых ожогов.

#### *Вспомогательные вещества*

Каждый флакон препарата Пеметрексед, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг, содержит приблизительно 54 мг натрия, что следует учитывать при назначении препарата у пациентов на диете с контролируемым потреблением солей натрия.

### *Правила обращения с препаратом*

Пеметрексед является противоопухолевым средством. Поэтому, как и в случаях с другими потенциально токсичными веществами, следует проявлять осторожность при обращении и приготовлении инфузионных растворов Пеметрекседа. Рекомендуется использование перчаток. При контакте кожи с раствором Пеметрекседа следует немедленно тщательно вымыть кожу с мылом и водой. При попадании раствора Пеметрекседа на слизистые оболочки следует незамедлительно тщательно промыть их водой. Пеметрексед не обладает сильным раздражающим эффектом. Специфический антидот при передозировке пеметрекседа неизвестен. При экстравазации Пеметрекседа проводятся стандартные мероприятия по устранению ее последствий.

### **Беременность, грудное вскармливание, фертильность, контрацепция**

*Беременность.* Опыт применения пеметрекседа у беременных пациенток отсутствует. Однако пеметрексед, как и другие антиметаболиты, при использовании во время беременности может вызывать серьезные пороки развития. В доклинических исследованиях показана репродуктивная токсичность пеметрекседа. Применение пеметрекседа противопоказано в период беременности.

*Грудное вскармливание.* Данные о способности пеметрекседа проникать в грудное молоко у женщин отсутствуют, а также имеется риск развития нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Женщинам следует отказаться от грудного вскармливания в период лечения препаратом Пеметрексед.

*Фертильность.* В связи с риском развития необратимого бесплодия на фоне применения пеметрекседа перед началом лечения пациентам следует рекомендовать консультацию по вопросам планирования семьи.

*Контрацепция.* В период лечения препаратом Пеметрексед женщинам, способным к деторождению, следует использовать эффективные методы контрацепции.

Пеметрексед обладает генотоксичностью. Во время лечения пеметрекседом и как минимум 6 месяцев после его завершения мужчины должны избегать зачатия детей. Рекомендовано использовать надежные методы контрацепции либо полное воздержание.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Влияние пеметрекседа на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучено. Вместе с тем, пеметрексед может вызывать повышенную утомляемость, поэтому пациентам следует рекомендовать отказаться от управления транспортными средствами и механизмами при развитии таких реакций.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Совместное применение с нефротоксичными препаратами (такими как аминогликозиды, «петлевые» диуретики, платиносодержащие препараты, циклоспорин) и/или веществами, выводимыми почками посредством канальцевой секреции (например, Пробенецид) может привести к снижению клиренса Пеметрекседа.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что Пеметрексед минимально взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2.

Фармакокинетика Пеметрекседа не меняется при применении фолиевой кислоты внутрь, витамина B<sub>12</sub> внутримышечно и при комбинированном применении с Цисплатином. Общий клиренс платины не нарушается при применении Пеметрекседа.

Пеметрексед можно применять совместно с Ибупрофеном (по 400 мг 4-раза в день) у больных с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин). При назначении Ибупрофена вместе с Пеметрекседом у больных с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 45-79 мл/мин) необходимо соблюдать осторожность.

Больным с легкой и средней степенью тяжести почечной недостаточности не рекомендуется применение НПВП с коротким периодом полувыведения в течение 2 дней перед применением Пеметрекседа, в день применения и 2 дней после применения.

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии между Пеметрекседом и НПВС с большим периодом полувыведения, все пациенты, получающие НПВС, 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 назначение НПВС, пациентам необходим строгий мониторинг токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны ЖКТ.

Пеметрексед несовместим с раствором Рингера лактата и раствором Рингера.

Совместное назначение Пеметрекседа с другими препаратами и растворами не исследовано и поэтому не рекомендуется.

**Условия хранения**

*Закрытый флакон*

В недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

*Приготовленный раствор*

При температуре 2-8°C или 15-25°C не более 24 часов.

**Срок годности**

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Отпуск из аптек**

По рецепту.

**Упаковка**

По одному флакону бесцветного стекла объемом 50 мл, закупоренному пробкой резиновой медицинской и обкатанному колпачком алюминиевым в пачке из картона с инструкцией по применению.

**Производитель**

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, к. 2

**Организация, принимающая претензии**

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 2

Тел/факс: +375 (17) 369-30-49

e-mail: [reclamation@iboch.by](mailto:reclamation@iboch.by)

