Алимта



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета.

	1 фл.
пеметрексед (в форме пеметрекседа динатрия гептагидрата)	500 мг

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

Флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, антиметаболит. Пеметрексед является антагонистом фолиевой кислоты, действующим на многие мишени ее метаболизма и ингибирующим in vitro тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу (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 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 полиглутаминированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие этого увеличивается действие препарата в опухолевых клетках.

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

противоопухолевого действия.

Фармакокинетика

Распределение

В равновесном состоянии V_d пеметрекседа составляет 9 л/м^2. Связывание с белками плазмы – около 81%.

Метаболизм

Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

Выведение

Общий плазменный клиренс пеметрекседа составляет 92 мл/мин, $T_{1/2}$ из плазмы составляет 3.5 ч у пациентов с нормальной функцией почек. В первые 24 ч после введения 70-90% препарата выводится почками в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При выраженной почечной недостаточности связывание пеметрекседа с белками плазмы не изменяется.

Показания к применению:

— местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого;

— злокачественная мезотелиома плевры.

Относится к болезням:

- Плеврит
- Рак
- Рак легких

Противопоказания:

— миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов <1500/мкл, тромбоцитов <100 000/мкл);

— выраженная почечная недостаточность (КК <45 мл/мин);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский возраст (отсутствие данных по безопасности и эффективности);

— одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки;

— повышенная чувствительность к пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушении функции печени, при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в т.ч. инфаркте миокарда и нарушении мозгового кровообращения.

Способ применения и дозы:

Препарат вводят в/в капельно в течение 10 мин.

Местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином: рекомендованная доза препарата Алимта - 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м^2 на фоне гидратации приблизительно через 30 мин после введения препарата Алимта в первый день каждого 21-дневного цикла.

Поддерживающая химиотерапия у больных с отсутствием прогрессирования после первой линии терапии, основанной на производных платины. Монотерапия: рекомендованная доза препарата Алимта - 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла.

Вторая линия терапии. Монотерапия: рекомендованная доза препарата Алимта - 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла.

Злокачественная мезотелиома плевры

Комбинированное лечение с цисплатином: рекомендованная доза препарата Алимта - 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м^2 на фоне гидратации приблизительно через 30 мин после введения препарата Алимта в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендации перед началом применения препарата Алимта

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

Для уменьшения токсичности препарата пациентам, получающим Алимту, следует назначить препараты фолиевой кислоты или мультивитамины, содержащие фолиевую кислоту, обеспечивающие ее суточную потребность. Фолиевую кислоту в суточной дозе (от 350 мкг до 1000 мкг, в среднем 400 мкг) следует назначать как минимум 5 дней в течение 7 дней перед первым введением Алимты, во время всего цикла лечения и в течение 21 дня после последнего введения Алимты. Пациентам также необходимо однократно ввести витамин B_{12} в дозе 1000 мкг в/м в период 7 дней перед первым введением Алимты и затем через каждые 3 цикла после начала лечения. Последующие введения витамина B_{12} в той же дозе можно проводить в день введения Алимты.

Наблюдение

Для всех пациентов, получающих пеметрексед, рекомендуется проводить наблюдение перед введением каждой дозы по общему клиническому анализу крови, включая определение лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Для оценки функций почек и печени перед каждым введением пеметрекседа следует проводить биохимический анализ крови.

Перед началом каждого цикла химиотерапии абсолютное число нейтрофилов должно составлять ≥1500 клеток/мкл, число тромбоцитов - ≥100 000 клеток/мкл, концентрация общего билирубина - ≤1.5 раза от ВГН, уровень ЩФ, АСТ, АЛТ ≤3 раз от ВГН или ≤ 5 раз от ВГН при наличии метастазов в печени.

Рекомендации по снижению дозы

Коррекцию дозы перед повторными курсами следует проводить с учетом наиболее низкого порога гематологических показателей или максимально выраженной негематологической токсичности в течение предыдущего цикла лечения.

Лечение может быть отсрочено из-за проявлений токсичности. По мере восстановления лечение следует продолжать в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблицах 1-3, которые относятся к применению пеметрекседа в монотерапии или в комбинации с цисплатином.

В случае гематологической токсичности рекомендованная коррекция дозы Алимты и цисплатина представлена в таблице 1.

Режим дозирования препарата Алимта (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина	
Гематологическая токсичность	**Коррекция дозы**
Минимальное содержание нейтрофилов <500 клеток/мкл и минимальное содержание тромбоцитов ≥50 000 клеток/мкл	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50 000 клеток/мкл независимо от минимального содержания нейтрофилов	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50 000 клеток/мкл с кровотечением[a] независимо от минимального содержания нейтрофилов	50% от предыдущей дозы(пеметрексед и цисплатин)

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

При развитии негематологической токсичности (исключая нейротоксичность) ≥3 степени терапию необходимо отложить до восстановления показателей, соответствующих уровню перед началом лечения. Далее терапию следует продолжать в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 2.

Режим дозирования препарата Алимта (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Негематологическая токсичность [a,b]	**Доза Алимты (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

[a] Согласно критериям NCI-CTC

[b] исключая нейротоксичность

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

Режим дозирования препарата Алимта (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Степень нейротоксичности	**Доза Алимты (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 Алимтой 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.

Данные о повышении риска побочных эффектов у **пациентов в возрасте 65 лет и старше** отсутствуют. Режим снижения доз соответствует общим рекомендациям.

У **пациентов с нарушением функции почек при КК не менее 45 мл/мин** коррекции дозы и режима введения препарата не требуется. При **КК менее 45 мл/мин** применение Алимты не рекомендуется (в связи с недостаточностью данных по применению препарата у этой категории пациентов).

Недостаточно данных по применению препарата у **пациентов с нарушением функции печени** с повышением содержания билирубина более чем в 1.5 раза от ВГН, или повышением активности трансаминаз более чем в 3 раза от ВГН (при отсутствии метастазов в печени), или более чем в 5 раз от ВГН (при наличии метастазов в печени).

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

В качестве растворителя используется только 0.9% раствор натрия хлорида.

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 желтоватого или зеленовато-желтого цвета.

Соответствующий объем полученного раствора пеметрекседа следует дополнительно развести до 100 мл 0.9% раствором натрия хлорида.

Перед введением раствор препарата необходимо осмотреть на наличие частиц и изменение цвета.

Полученный раствор для введения необходимо использовать немедленно или в течение 24 ч при условии хранения при температуре от 2 до 8°C, т.к. Алимта и рекомендуемый растворитель не содержат противомикробных консервантов. Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

Побочное действие:

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B_{12}, представлены в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥ 0.1% и < 1%), редко (< 0.1%).

Со стороны системы кроветворения: очень часто - лейкопения, нейтропения, анемия; часто - тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея; часто - повышение активности АЛТ и АСТ, запор, боли в животе.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто - сыпь/шелушение; часто - кожный зуд, алопеция, многоформная эритема.

Со стороны периферической нервной системы: часто - сенсорная или моторная невропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - повышение концентрации сывороточного креатинина.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: 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 (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B_{12}, представлены в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (< 0.1%).

Со стороны системы кроветворения: очень часто - лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор; часто - диспепсия, изжога, повышение активности АЛТ и АСТ; нечасто - повышение активности ГГТ.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто - алопеция; часто - сыпь/шелушение.

Со стороны периферической нервной системы: часто - сенсорная невропатия, нарушение вкуса; нечасто - моторная невропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - повышение концентрации сывороточного креатинина; часто - снижение КК, почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - аритмия.

Со стороны дыхательной системы: 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 (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B_{12}, представлены в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (<0.1%).

Со стороны системы кроветворения: очень часто - анемия; часто - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, анорексия; часто - рвота, воспаление слизистых оболочек ЖКТ, стоматит, диарея, запор, повышение активности АЛТ и АСТ.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто - сыпь/шелушение, алопеция, кожный зуд; нечасто - многоформная эритема.

Со стороны периферической нервной системы: часто - сенсорная и моторная невропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение клубочковой фильтрации, почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: 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 B_{12}, представлены в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥ 0.1% и < 1%), редко (< 0.1%).

Со стороны системы кроветворения: очень часто - лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор; часто - диспепсия, повышение активности АЛТ, АСТ и ГГТ.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто - сыпь, алопеция.

Со стороны периферической нервной системы: очень часто - сенсорная невропатия; часто - нарушение вкуса; нечасто - моторная невропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение КК; часто - почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - аритмия.

Со стороны дыхательной системы: 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 побочные 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 т.ч. кишечное и ректальное кровотечение, иногда с летальным исходом; перфорация стенки кишки, некроз стенки кишки и воспаление слепой кишки) и интерстициального пневмонита с дыхательной недостаточностью, иногда с летальным исходом (нечасто).

По результатам клинических исследований приблизительно у 1% пациентов отмечалось развитие сепсиса, в некоторых случаях с летальным исходом.

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, включающие синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях с летальным исходом; редко сообщалось о случаях развития гемолитической анемии, анафилактического шока.

Передозировка:

Симптомы: возможно угнетение костномозгового кроветворения, проявляющееся нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией; 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследования in vitro продемонстрировали, что пеметрексед активно секретируется посредством OAT3 (переносчик органических анионов человека 3 типа).

Совместное применение с нефротоксичными препаратами (такими как аминогликозиды, "петлевые" диуретики, платиносодержащие препараты, циклоспорин) и/или веществами, выводящимися 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 изоферментами CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2.

Фармакокинетика пеметрекседа не меняется при применении фолиевой кислоты внутрь, витамина B_{12} в/м и при комбинированном применении с цисплатином. Общий клиренс производных платины не нарушается при применении пеметрекседа.

Применение НПВС в высоких дозах (например, ибупрофена более 1600 мг/сут или ацетилсалициловой кислоты более 1300 мг/сут) одновременно с терапией пеметрекседом даже у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 80 мл/мин) может привести к снижению клиренса пеметрекседа и усилению его побочного действия.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 45-79 мл/мин) не рекомендуется применение НПВС с коротким $T_{1/2}$ в течение 2 дней перед применением Алимты, в день применения и в течение 2 дней после применения.

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии между Алимтой и НПВС с большим $T_{1/2}$ (пироксикам, рофекоксиб), пациенты с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести, получающие НПВС, должны прервать их применение минимум за 5 дней перед введением Алимты, в день введения и в течение 2 дней после введения. Если требуется совместное назначение НПВС, пациентам необходим строгий мониторинг токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны ЖКТ.

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

При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами следует регулярно контролировать МНО.

Фармацевтическое взаимодействие

Пеметрексед несовместим с раствором Рингера-лактата и раствором Рингера.

Совместное назначение пеметрекседа с другими препаратами и растворами не исследовано и поэтому не рекомендуется (за исключением 0.9% раствора натрия хлорида).

Особые указания и меры предосторожности:

Препарат Алимта следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью пеметрекседа.

Перед каждым введением Алимты 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 количество нейтрофилов должно составлять ≥1500/мкл, тромбоцитов ≥100 000/мкл.

Назначение фолиевой кислоты и витамина B_{12} 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/сут 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 месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

Для оценки функции почек необходимо периодически проводить биохимический анализ крови.

При нарушениях функции печени

Для оценки функции печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови.

Применение в пожилом возрасте

Данные о повышении риска побочных эффектов у **пациентов в возрасте 65 лет и старше** отсутствуют. Режим снижения доз соответствует общим рекомендациям.

Применение в детском возрасте

Алимту не рекомендуется применять у детей, т.к. безопасность и эффективность применения у детей не установлена.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C.

Приготовленный раствор следует хранить при температуре от 2° до 8°C не более 24 ч.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Alimta