

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау және  
әлеуметтік даму министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2016 жылғы “ 29 ” шілдедегі  
№ 003215, 003216 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Пеметрексед-Келун-Казфарм**

**Саудалық атауы**

Пеметрексед-Келун-Казфарм

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Пеметрексед

**Дәрілік түрі**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 100 мг, 500 мг

**Құрамы**

1 құты лиофилизат (100 мг доза үшін) құрамында:

*белсенді зат* – пеметрексед динатрий гептагидраты 140.46 мг,  
(100.00 мг пеметрекседке баламалы)

*қосымша заттар*: маннитол – 100.00 мг, 10% ерітіндінің хлорсутек қышқылы және/немесе 10% ерітіндінің натрий гидроксиді – рН 6.6 – 7.8 дейін.

1 құты лиофилизат (500 мг доза үшін) құрамында:

*белсенді зат* – пеметрексед динатрий гептагидраты 702.28 мг,  
(500.00 мг пеметрекседке баламалы)

*қосымша заттар*: маннитол – 500.00 мг, 10% ерітіндінің хлорсутек қышқылы және/немесе 10% ерітіндінің натрий гидроксиді – рН 6.6 – 7.8 дейін.

**Сипаттамасы**

Ақтан ашық-сарыға дейін немесе көкшіл реңді ашық-сары түсті лиофилизат.

## **Фармакотерапиялық тобы**

Ісікке қарсы препараттар. Антиметаболиттер. Фолий қышқылының аналогтары. Пеметрексед.

АТХ коды L01BA04

## **Фармакологиялық қасиеттері**

### **Фармакокинетикасы**

Пеметрекседтің тұрақты таралу көлемі 16.1 л-ге тең. Шамамен 81% пеметрексед плазма ақуыздарымен байланысады. Бүйрек жеткіліксіздігінің дәрежесі пеметрексед байланысуына ықпал етпейді. Пеметрексед бауырда шектеулі метаболизмге ұшырайды. Препараттың 70-тен 90%-ға дейінгі мөлшері енгізгеннен кейін алғашқы 24 сағатта өзгермеген күйде бүйрекпен бөлініп шығады. Бүйрек функциясы қалыпты (креатинин клиренсі 90 мл/мин) науқастарда пеметрекседтің жалпы плазмалық клиренсі 91.8 мл/минутты құрайды және плазмадан жартылай шығарылу кезеңі 3.5 сағатты құрайды.

Пеметрекседтің жалпы жүйелік әсер етуі/экспозициясы (AUC) және плазмадағы ең жоғары концентрациясы ( $C_{max}$ ) дозасына пропорционал ұлғаяды. Пеметрекседтің фармакокинетикасы емдеудің бірнеше циклы бойына өзгермейді. Бүйрек функциясының бұзылуы кезінде пеметрексед клиренсінің төмендеуі және AUC артуы орын алады.

### **Фармакодинамикасы**

Пеметрексед тиминдин және пурин нуклеотидтерінің биосинтезінде шешуші фолат-тәуелді энзимдер болып табылатын тимидилат-синтетазаны (TS), дигидрофолат-редуктазаны (DHFR), глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазаны (GARFT) тежейтін көп нысаналы антифолат болып табылады. Пеметрексед қалпына келген фолаттар тасымалдаушысының және ақуыздық фолат-байланыстырушы тасымал жүйелерінің көмегімен жасушаларға түседі, онда фолат-полиглютамат-синтетаза энзимі арқылы полиглютаматты пішіндерге тез және тиімді айналады. Полиглютаматты пішіндер жасушаларда бөгеледі және тимидилат-синтетаза (TS) мен глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазаның (GARFT) өте қуатты тежегіштері болып табылады. Полиглютамация – бұл ісік жасушаларында және аз дәрежеде қалыпты тіндерде кездесетін уақытқа және концентрацияға тәуелді үдеріс. Полиглютаматталған метаболиттерде жартылай шығарылу кезеңі ұзарған, соның салдарынан препараттың ісік жасушаларындағы әсері ұзарады. *In vitro* зерттеулерде пеметрексед пен цисплатинді біріктіріп қолданғанда ісікке қарсы әсер синергизмі байқалды.

## **Қолданылуы**

– өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздық жалпақ жасушалы емес ұсақ жасушалы емес обыры бар пациенттерді *бастапқы емдеуде* цисплатинмен біріктіріп, сквамоздық жасушалардың гистологиясы басым жағдайларды қоспағанда

– өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздық ұсақ жасушалы емес обыры бар, ауруы платина препараттарының негізіндегі бірінші желілі химиотерапияның төрт циклынан кейін дереу үдемеген пациенттерде *демеуші ем* үшін монотерапия түрінде

– өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздық ұсақ жасушалы емес обыры бар пациенттерде *екінші желілі ем* үшін монотерапия түрінде, сквамоздық жасушалардың гистологиясы басым жағдайларды қоспағанда

– бұрын химиотерапия қабылдамаған, *плевраның операбельді емес қатерлі мезотелиомасы* бар пациенттерді емдеу үшін цисплатинмен біріктіріп

Пеметрексед-Келун-Казфарм препараты өкпенің жалпақ жасушалы ұсақ жасушалы емес обыры бар пациенттерді емдеуге арналмаған.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Пеметрексед-Келун-Казфарм препараты вена ішіне тамшылатып 10 минут бойы енгізіледі.

### ***Цисплатинмен біріктіріп емдеу***

Пеметрексед-Келун-Казфармның ұсынылатын дозасы – әр 21-күндік циклдың алғашқы күні  $500 \text{ мг/м}^2$ . Ұсынылатын цисплатин дозасы әр 21-күндік циклдың алғашқы күні Пеметрексед-Келун-Казфарм енгізілгеннен кейін шамамен 30 минут өткен соң 2 сағат бойы вена ішіне тамшылатып енгізілетін  $75 \text{ мг/м}^2$  құрайды (цисплатинді қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз). Пациенттер цисплатин енгізуге дейін және/немесе одан кейін құсуға қарсы адекватты ем және тиісінше гидратация алуы тиіс.

### ***Монотерапия***

Пеметрексед-Келун-Казфармның ұсынылатын дозасы – әр 21 күндік циклдың алғашқы күні  $500 \text{ мг/м}^2$ , 10 минут бойы вена ішіне тамшылатып енгізіледі.

### ***Пеметрексед-Келун-Казфарм препаратын қолданар алдындағы ұсынымдар***

Пеметрексед-Келун-Казфарммен емдеу басталғанға дейін 1 күн бұрын, Пеметрексед-Келун-Казфармды енгізген күні және енгізгеннен кейінгі келесі күні дозада күніне 2 рет  $4 \text{ мг}$  дексаметазонды (немесе аналогын) тағайындау тері реакцияларының жиілігі мен айқындығын азайтады.

Препараттың уыттылығын азайту үшін, Пеметрексед-Келун-Казфармды қабылдап жүрген пациенттерге фольй қышқылы препараты немесе құрамында тәуліктік дозадағы фольй қышқылы бар мультивитаминдер тағайындалуы тиіс. Тәуліктік дозадағы фольй қышқылы ( $350 \text{ мкг}$ -ден  $1000 \text{ мкг}$  дейін, орташа алғанда  $400 \text{ мкг}$ ) Пеметрексед-Келун-Казфармды алғаш енгізер алдындағы 7 күн ішінде кемінде 5 күн бойы тағайындалуы тиіс, және мұндай дозалау барлық емдеу циклы кезінде және Пеметрексед-Келун-Казфарм соңғы енгізілгеннен кейін 21 күн бойына жалғасуы тиіс.

Сонымен қатар пациенттерге Пеметрексед-Келун-Казфармды алғаш енгізер алдындағы 7 күн ішінде В12 дәруменін 1000 мкг дозада бұлшықет ішіне бір рет және содан соң, емдеу басталғаннан кейінгі әр 3 циклдан соң енгізу қажет. В12 дәруменін дәл осындай дозада келесі енгізулерді Пеметрексед-Келун-Казфарм енгізілген күні де жүргізуге болады.

### **Мониторингілеу**

Пеметрексед-Келун-Казфармды қолданатын пациенттерге препараттың әр дозасын енгізер алдында, лейкоциттерді жіктеу мен тромбоциттер санын анықтауды қоса, толық қан талдауын жасау қажет. Химиялық емнің әр циклын бастар алдында бүйрек пен бауыр функциясын бағалау үшін биохимиялық қан талдауын жасау қажет. Химиялық емнің кез келген циклын бастар алдында нейтрофилдердің  $\geq 1500$  жасуша/мм<sup>3</sup> және тромбоциттердің  $\geq 100000$  жасуша/мм<sup>3</sup> абсолютті саны болуы тиіс. Креатинин клиренсі  $\geq 45$  мл/мин болу керек. Жалпы билирубин жоғары қалып шегінен 1,5 еседен көп аспауы тиіс. Сілтілік фосфатаза (СФ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) және аланинаминотрансфераза (АЛТ) жоғары қалып шегінен 3 еседен көп аспауы тиіс. Бауыр ісігі болған жағдайда, СФ, АСТ және АЛТ мөлшері жоғары қалып шегінен  $\leq 5$  есе болады.

### **Дозаны азайту жөніндегі ұсынымдар**

Қайталанатын курстар алдында дозаны реттеу гематологиялық көрсеткіштердің ең төмен шегіне немесе алдыңғы емдеу циклы кезінде ең жоғары гематологиялық емес уыттануға негізделуі тиіс. Емдеуді уыттылығынан қалыпқа келу мақсатында кейінге қалдыруға болады. Қалпына келуіне қарай, пациенттер Пеметрексед-Келун-Казфарм препаратын монотерапияда немесе цисплатинмен біріктіріп қолдануға қатысты 1-3 кестелердегі нұсқауларды пайдаланып, емді жалғастыруы қажет.

1 кесте

<b>Пеметрексед-Келун-Казфарм препараты (монотерапия кезінде немесе біріктіріп емдеуде) мен цисплатинді дозалау режимі – Гематологиялық уыттылық</b>	
Нейтрофилдер саны өте төмен $<500$ /мкл және тромбоциттер саны өте төмен $\geq 50\ 000$ /мкл	Алдыңғы дозасының (Пеметрексед-Келун-Казфарм мен цисплатиннің) 75%-ы
Тромбоциттер саны өте төмен $< 50\ 000$ /мкл, нейтрофилдер санының өте төмендігіне байланыссыз қан кетусіз жүреді <sup>a</sup>	Алдыңғы дозасының (Пеметрексед-Келун-Казфарм мен цисплатиннің) 75%-ы
Тромбоциттер саны өте төмен $< 50\ 000$ /мкл, нейтрофилдер санының өте төмендігіне байланыссыз қан кетумен жүреді <sup>a</sup>	Алдыңғы дозасының (Пеметрексед-Келун-Казфарм мен цисплатиннің) 50%-ы

<sup>a</sup> Бұл критерийлер Ұлттық Обырды Зерттеу Институтының Жалпыға ортақ Уыттылық Критерияларына сәйкес,  $\geq 2$  дәрежелі қан кетуді анықтауға сәйкес келеді, 2 нұсқасы (CTC v2.0; NCI 1998).

$\geq 3$  дәрежелі гематологиялық немесе уыттылық (нейроуыттылықты қоспағанда) дамыған жағдайда, емдеуді бастар алдындағы деңгейге сәйкес келетін көрсеткіштер қалпына келгенше кейінге шегеру қажет. Ары қарай емдеуді 2 кестеде келтірілген ұсынымдарға сәйкес жалғастыру қажет.

2 кесте

<b>Пеметрексед-Келун-Казфарм препараты (монотерапия кезінде немесе біріктіріп емдеуде) мен цисплатинді дозалау режимі – Гематологиялық емес уыттылық <sup>a,b</sup></b>		
	Пеметрексед-Келун-Казфармның дозасы (мг/м <sup>2</sup> )	Цисплатиннің дозасы (мг/м <sup>2</sup> )
Шырышты қабықтың қабынуын қоспағанда, 3 немесе 4 дәрежелі кез келген уыттылық	Алдыңғы дозасының 75%-ы	Алдыңғы дозасының 75-ы
Ауруханаға жатқызуды қажет ететін диарея (дәрежесіне байланыссыз) немесе 3 немесе 4 дәрежелі диарея	Алдыңғы дозасының 75%-ы	Алдыңғы дозасының 75-ы
Шырышты қабықтың 3 немесе 4 дәрежелі қабынуы	Алдыңғы дозасының 50%-ы	Алдыңғы дозасының 100%-ы

<sup>a</sup> Ұлттық Обырды Зерттеу Институтының Жалпыға ортақ Уыттылық Критерийлері, 2 нұсқасы (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Нейроуыттылықты қоспағанда

Нейроуыттылық жағдайында, Пеметрексед-Келун-Казфарм мен цисплатиннің дозасының ұсынылатын түзетуі 3 кестеде көрсетілген. Егер 3 немесе 4 дәрежелі нейроуыттылық байқалса, пациенттерге емдеуді тоқтату қажет.

3 кесте

<b>Пеметрексед-Келун-Казфарм (монотерапия кезінде немесе біріктіріп емдеуде) мен цисплатинді дозалау режимі – Нейроуыттылық</b>		
Уыттылық дәрежесі	Пеметрексед-Келун-Казфарм дозасы (мг/ м <sup>2</sup> )	Цисплатиннің дозасы (мг/м <sup>2</sup> )
0-1	Алдыңғы дозасының 100%-ы	Алдыңғы дозасының 100%-ы
2	Алдыңғы дозасының 100%-ы	Алдыңғы дозасының 50%-ы

Егер пациентте 3 немесе 4 дәрежелі гематологиялық және гематологиялық емес уыттылық байқалса, Пеметрексед-Келун-Казфарммен емдеу дозаларын екі рет азайтудан кейін тоқтатылуы тиіс, немесе 3 немесе 4 дәрежелі нейроуыттылық бар болса, дереу тоқтатылуы тиіс.

*Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер*

Пеметрексед-Келун-Казфарм креатинин клиренсі <45 мл/минут пациенттерге енгізілмеуі тиіс.

Пеметрексед-Келун-Казфарм мен қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (КҚСП) креатинин клиренсі <80 мл/мин пациенттерге бір мезгілде енгізгенде сақтық таныту қажет.

*Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер*

АСТ, АЛТ немесе жалпы билирубин мен пеметрекседтің фармакокинетикасы арасында өзара байланыс анықталған жоқ. Алайда, билирубин деңгейі жоғарғы қалып шегінен >1,5 есе жоғары және/немесе трансаминазалар деңгейі жоғарғы қалып шегінен >3,0 есе жоғары (бауырда метастаздар жоқ) немесе жоғарғы қалып шегінен >5,0 есе жоғары (бауырда метастаздардың болуы) болуы сияқты бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер арнайы зерттелген жоқ.

*Егде жастағы пациенттер*

Клиникалық зерттеулердің мәліметтері бойынша, 65 жас шамасындағы және одан үлкен пациенттерде 65 жастан кіші пациенттермен салыстырғанда, жағымсыз құбылыстардың даму қаупінің жоғарылығы байқалмайды. Барлық пациенттер үшін ұсынылғанынан басқа, дозасын азайтулар қажет емес.

*Балалар мен жасөспірімдер*

Плевраның қатерлі мезотелиомасы мен өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры кезінде Пеметрексед-Келун-Казфармның педиатриялық популяцияда пайдаланылуы жөніндегі сәйкесінше мәліметтер жоқ.

*Препаратты дайындау және енгізу кезіндегі сақтық шаралары*

Пеметрексед-Келун-Казфарм инфузиялық ерітінділерін дайындау және онымен жұмыс жасау кезінде сақтық таныту керек. Қолғапты пайдалану ұсынылады. Пеметрексед-Келун-Казфарм ерітіндісі теріге тиіп кеткен жағдайда, теріні дереу сабындап сумен жуып-шайыңыз. Пеметрексед-Келун-Казфарм ерітіндісі шырышты қабықтарға тиіп кеткен жағдайда, оларды сумен мұқият жуып-шайыңыз.

Пеметрексед-Келун-Казфарм іріндеулердің түзілуін тудыратын зат болып табылмайды. Пеметрексед-Келун-Казфармның экстравазациясы кезінде оның арнайы антидоты жоқ. Пеметрексед-Келун-Казфарм экстравазациясы жағдайында, іріндеулердің түзілуін тудырмайтын басқа заттармен жағдайдағы сияқты, экстравазациясын емдеудің жергілікті емшараларын басшылыққа алу қажет.

*Ерітіндіні дайындау*

Вена ішіне инфузия жүргізу үшін, Пеметрексед-Келун-Казфармды қалпына келтіру және ары қарай сұйылту кезінде асептикалық техниканы пайдалану қажет.

Еріткіш ретінде тек 0,9 % натрий хлоридінің ерітіндісі ғана пайдаланылады!

Пеметрексед-Келун-Казфарм құрамында кальций бар еріткіштермен, соның ішінде инъекцияға арналған Рингер лактат ерітіндісімен, USP және инъекцияға арналған Рингер ерітіндісімен, USP-мен физикалық тұрғыдан

үйлесімсіз және сәйкесінше, олар пайдаланылмауы тиіс. Пеметрексед-Келун-Казфармның басқа препараттармен және еріткіштермен бірге енгізілуі зерттелмеген, сондықтан да ұсынылмайды.

### **100 мг құтылар**

1) Құтының ішіндегісін (100 мг) 4,2 мл 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде (консерванттарсыз) 25 мг/мл концентрацияға дейін ерітеді. Құтыны лиофилизат толық ерігенше мұқият шайқайды. Алынған ерітінді мөлдір болуы тиіс, ерітінді түсінің түссізден сарғыштау немесе жасылдау-сары түске дейін өзгеруіне жол беріледі. Қалпына келтірілген ерітіндідегі рН 6.6 және 7.8 шегінде болады. ҚОСЫМША СҰЙЫЛТУ ҚАЖЕТ.

2) Алынған Пеметрексед-Келун-Казфарм ерітіндісінің сәйкесінше көлемін 0,9% натрий хлориді ерітіндісімен 100 мл дейін жеткізу керек.

Енгізер алдында ерітіндіде қатты бөлшектердің бар-жоқтығын және түсінің өзгеруін тексеру қажет.

Пеметрексед-Келун-Казфарм мен ұсынылған еріткіштің құрамында микробқа қарсы консерванттар болмағандықтан, енгізу үшін алынған ерітіндіні 2-8°C температурада сақталған жағдайда, сұйылтқаннан кейін 24 сағат ішінде пайдалану қажет. Пайдаланылмаған ерітіндіні жойып жіберу керек.

### **500 мг құтылар**

1) Құтының ішіндегісін (500 мг) 20 мл 0.9 % натрий хлориді ерітіндісінде (консерванттарсыз) 25 мг/мл концентрациясына дейін ерітеді. Құтыны лиофилизат толық ерігенше мұқият шайқайды. Алынған ерітінді мөлдір болуы тиіс, ерітінді түсінің түссізден сарғыштау немесе жасылдау-сары түске дейін өзгеруіне жол беріледі. Қалпына келтірілген ерітіндідегі рН 6.6 және 7.8 шегінде болады. ҚОСЫМША СҰЙЫЛТУ ҚАЖЕТ.

2) Алынған Пеметрексед-Келун-Казфарм ерітіндісінің сәйкесінше көлемін 0,9 % натрий хлориді ерітіндісімен 100 мл дейін жеткізу керек.

Енгізер алдында ерітіндіде қатты бөлшектердің бар-жоқтығын және түсінің өзгеруін тексеру қажет.

Пеметрексед-Келун-Казфарм мен ұсынылған еріткіштің құрамында микробқа қарсы консерванттар болмағандықтан, енгізу үшін алынған ерітіндіні 2-8°C температурада сақталған жағдайда, сұйылтқаннан кейін 24 сағат ішінде пайдалану қажет. Пайдаланылмаған ерітіндіні жойып жіберу керек.

### **Жағымсыз әсерлері**

Бірлі-жарым жағдайлардан жиірек кездесетін жағымсыз реакциялар келесі градацияға сәйкес тізбеленген: өте жиі ( $\geq 10\%$ ); жиі ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ); кейде ( $> 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ); сирек ( $> 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ); тіптен сирек ( $< 0,01\%$ ).

Пеметрексед-Келун-Казфармды қолданумен байланысты *ең жиі болатын қолайсыз әсерлер*, препараттың монотерапия түрінде немесе біріктіріліп пайдалануына қарамастан, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопениямен көрініс беретін сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі, анорексия, жүрек айнуы, құсу, диарея, іш қатуы, фарингит,

мукозит және стоматитпен көрініс беретін асқазан-ішектік уыттану болып табылады. Басқа қолайсыз әсерлеріне бүйректік уыттану, трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы, алопеция, қатты қажу, сусыздану, бөрту, инфекция, сепсис және нейропатия жатады. Сирек жағдайларда Стивенс-Джонсон синдромы мен уытты эпидермалық некролиз пайда болуы мүмкін.

### **Клиникалық зерттеулер барысында байқалған жағымсыз реакциялар\***

\* Клиникалық зерттеулер әр түрлі жағдайларда жүргізілетіндіктен, жағымсыз реакциялардың жиілігін басқа зерттеулердегі жиілікпен тікелей салыстыруға болмайды және клиникалық тәжірибеде байқалған жағымсыз реакциялардың жиілігін көрсетпеуі мүмкін.

### **Пеметрексед-Келун-Казфарм монотерапиясы (фолий қышқылы мен В12 дәруменін қоса отырып)**

#### *Өте жиі*

- нейтропения/гранулоцитопения, лейкопения
- гемоглобин деңгейінің төмендеуі
- қажу
- диарея, құсу, жүрек айнуы, анорексия
- стоматит, фарингит
- бөртпе, қабыршықтану

#### *Жиі*

- тромбоцитопения
- инфекция/жұқпа жұқтыру (нейтропениясыз), фебрильдік нейтропения
- аллергиялық реакция, аса жоғары сезімталдық, қышыну, алопеция
- аланинтрансфераза (АЛТ) мен аспартаттрансфераза (АСТ) жоғарылауы
- креатинин деңгейінің жоғарылауы
- моторлық нейропатия, сенсорлық нейропатия
- мультиформалы эритема
- іш ауыруы, іш қатуы
- қызба

#### *Кейде*

- суправентрикулярлық аритмия

### **Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры (ӨҰЖЕО) – цисплатинмен біріктірілімі (фолий қышқылы мен В12 дәруменін қоса отырып)**

#### *Өте жиі*

- анемия, нейтропения/гранулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения
- гемоглобин деңгейінің төмендеуі
- креатинин деңгейінің жоғарылауы
- қажу
- жүрек айнуы, құсу, анорексия, іш қатуы, диарея (колостомиясыз)
- стоматит, фарингит
- алопеция, тері бөртпесі



– креатинин клиренсінің төмендеуі

*Жиі*

– диспепсия, қыжыл

– сенсорная нейропатия, дәм сезудің бұзылуы

– бөртпе, қабыршықтану

– фебрильдік нейтропения, инфекция/жұқпа жұқтыру, қызба

– дегидратация

– АЛТ және АСТ жоғарылауы

– бүйрек жеткіліксіздігі

– конъюнктивит

*Кейде*

– аритмия

– кеуденің ауыруы

– гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) жоғарылауы

– моторлық нейропатия

**Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры (ӨҰЖЕО) – Құрамында платина бар препараттармен индукциялаушы емнен кейінгі демеуші ем (фолий қышқылы мен В12 дәруменін қоса отырып)**

*Өте жиі*

– анемия, гемоглобин деңгейінің төмендеуі

– АЛТ жоғарылауы

– қажу

– жүрек айнуы, анорексия

*Жиі*

– нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения

– АСТ жоғарылауы

– құсу, диарея, іш қатуы

– шырышты қабықтың қабынуы, стоматит

– сенсорлық нейропатия, моторлық нейропатия, бас айналуы

– алопеция, қышыну

– ауырсыну, ісіну, қызба (нейтропения болмаған жағдайда)

– бүйрек функциясының бұзылуы (креатинин клиренсінің төмендеуін, креатинин деңгейінің жоғарылауын, шумақтық сүзіліс жылдамдығының төмендеуін, бүйрек жеткіліксіздігін қоса)

– көздің сыртқы қабығының ауруы (соның ішінде, конъюнктивит), көз жасы бөлінісінің артуы

– бөртпе, қабыршықтану

*Кейде*

– суправентрикулярлық аритмия

– мультиформалы эритема

– фебрильдік нейтропения, аллергиялық реакция, аса жоғары сезімталдық

– өкпе эмболиясы

**Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры (ӨҰЖЕО) – Пеметрексед-Келун-Казфармды цисплатинмен біріктіріп жүргізілген индукциялаушы емнен кейінгі демеуші ем (фолий қышқылы мен В12 дәруменін қоса отырып)**

*Өте жиі*

- анемия
- қажу
- жүрек айнуы

*Жиі*

- нейтропения, тромбоцитопения
- фебрильдік нейтропения
- құсу
- шырышты қабықтың қабынуы, стоматит
- ісіну

*Кейде*

- қарыншалық тахикардия
- естен тану
- ауырсыну
- ішектің бітелуі
- депрессия
- бүйрек жеткіліксіздігі
- өкпе артериясының эмболиясы

**Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры (ӨҰЖЕО) – Осының алдындағы химиотерапиядан кейін (фолий қышқылы мен В12 дәруменін қоса отырып)**

*Өте жиі*

- анемия, лейкопения, нейтропения
- жүрек айнуы, анорексия, құсу, диарея
- стоматит, фарингит

- қажу
- бөртпе, қабыршықтану

*Жиі*

- тромбоцитопения
- АЛТ және АСТ жоғарылауы
- іш ауыруы, іш қатуы
- қызба
- қышыну
- алопеция
- аллергиялық реакция, аса жоғары сезімталдық, фебрильдік нейтропения, инфекция/жұқпа жұқтыру
- мультиформалы эритема
- моторлық нейропатия, сенсорлық нейропатия
- креатинин деңгейінің жоғарылауы

### *Кейде*

- суправентрикулярлық аритмия

### **Плевраның қатерлі мезотелиомасы (ПКМ) (фолий қышқылы мен В12 дәруменін қоса отырып)**

#### *Өте жиі*

- анемия, лейкопения, нейтропения/гранулоцитопения, тромбоцитопения
- креатинин деңгейінің жоғарылауы, креатинин клиренсінің төмендеуі
- жүрек айнуы, құсу, анорексия, диарея, іш қатуы
- стоматит, фарингит
- қажу
- сенсорлық нейропатия
- бөртпе
- алопеция

#### *Жиі*

- фебрильдік нейтропения, инфекция/жұқпа жұқтыру, қызба
- кеуденің ауыруы
- конъюнктивит
- диспепсия, дәм сезудің бұзылуы
- дегидратация
- есекжем
- АСТ, АЛТ, ГГТ жоғарылауы
- бүйрек жеткіліксіздігі

#### *Кейде*

- аритмия
- моторлық нейропатия

Сонымен қатар, клиникалық зерттеулер барысында, әдетте, басқа цитоуытты агентпен біріктіріп тағайындағанда, кейде миокард инфарктісін, стенокардияны, ми қанайналымының бұзылуы мен транзиторлық ишемиялық шабуылдарды қоса, *күрделі жүрек-қантамырлық және цереброваскулярлық құбылыстардың* туындағаны туралы хабарланды. Бұзылулар анықталған пациенттердің көпшілігінде кардиоваскулярлық қауіп факторларының бар екендігі байқалды.

Клиникалық сынақтар барысында *кейде* панцитопенияның, колиттің (кейде өлімге соқтыратын, ішектен және ректальді қан кетуді, ішектің тесілуін, ішек некрозы мен соқыр ішектің қабынуын қоса), тыныс алу жеткіліксіздігімен жүретін интерстициальді пневмонит (кейде өлімге соқтыратын), ісінудің, эзофагиттің (соның ішінде, сәулелік) туындағаны туралы хабарланды.

*Сирек жаздайларда* клиникалық зерттеулерді жүргізу кезінде күрделілігі зор гепатит жағдайларының дамығаны туралы хабарланды.

Клиникалық зерттеулер барысында пациенттердің шамамен 1%-ында кей жағдайларда өліммен аяқталатын *сепсис* дамығаны білінді.

Клиникалық зерттеулердің мәліметтері бойынша, келесі жағымсыз реакциялар фолий қышқылы мен В12 дәруменін қосымша қабылдаған

пациенттер тобында жиірек білінді: артериялық гипертензия (11%), кеуденің ауыруы (8%) және тромбоз/эмболия (6%).

Әйелдермен (16%) салыстырғанда ерлерде бөртпе жағдайларының (24%) артқанын қоспағанда, Пеметрексед-Келун-Казфармды қолдану қауіпсіздігіне жынысы және нәсіліне байланысты әсер етуіне қатысты мәліметтер жоқ.

Пеметрексед-Келун-Казфармның жалғастырылған демеуші ем ретінде қолданылуын бағалау жөніндегі III фазалы PARAMOUNT зерттеуінің ақырғы нәтижелері цисплатинмен біріктірілген Пеметрексед-Келун-Казфарм режимінен кейін Пеметрексед-Келун-Казфарммен жалғастырып демеуші ем қабылдаған, кешеуілдеген сатылардағы жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО бар пациенттерде аурудың үдеуінсіз тірі қалу деңгейінің және жалпы тірі қалу деңгейінің елеулі артқанын көрсетті.

Жалпы жағдайының бағасы 0/1 (n=539), цисплатинмен біріктірілген Пеметрексед-Келун-Казфарммен 1-ші желілі химиотерапия аясында аурудың үдеуі болмаған пациенттер аурудың үдеуіне дейін сәтті симптоматикалық еммен біріктіріп Пеметрексед-Келун-Казфарммен демеуші ем қабылдау үшін (әр 21 күндік циклдың 1-ші күні 500 мг/м<sup>2</sup>) (n=359) немесе сәтті симптоматикалық еммен біріктірілген плацебо (n=180) топтарға бөлініп 2:1 арақатынаста рандомизациялаудан өтті. Рандомизацияланған пациенттердің ішінен Пеметрексед-Келун-Казфарм™ және цисплатинмен 1-ші желілі химиотерапияның нәтижесінде ісіктің толық немесе ішінара регрессиясы 44,9% пациентте, аурудың тұрақтануы – 51,9%-ында тіркелді. Пациенттердің барлығы да В12 дәруменін, фолий қышқылы мен дексаметазонды қабылдады. Пеметрексед-Келун-Казфарммен демеуші емді жалғастырған топтағы жалпы тірі қалу медианасы плацебо тобындағы рандомизациядан бастап 11,0 аймен салыстырғанда, рандомизациядан бастап (1-ші желілі химиотерапия басталғаннан бастап 16,9 ай) 13,9 айды құрады (1-ші желілі химиотерапия басталғаннан бастап 14,0 ай, p=0,0195). Пеметрексед-Келун-Казфарммен демеуші емді жалғастырған топтағы үдемесіз тірі қалу медианасы плацебо тобындағы 2,8 аймен (p<0.0001) салыстырғанда, 4,1 айды құрады.

**Маркетингтен кейінгі хабарламалар мәліметтері бойынша алынған жағымсыз реакциялар:**

**Пеметрексед-Келун-Казфарммен монотерапия және Пеметрексед-Келун-Казфармның цисплатинмен біріктірілімі**

*Жиі*

– сепсис

*Кейде*

– жедел бүйрек жеткіліксіздігі

– Пеметрексед-Келун-Казфарммен емдеуге дейін, емдеу кезінде немесе емдеуден кейін сәулемен ем қабылдаған пациенттердегі сәулелік пневмонит

– Шеткері қантамырлардың ишемиясы (кей жағдайларда аяқ-қолдардың некрозына алып келетін)

- эзофагит/радиациялық эзофагит
- колит

#### *Сирек*

- иммунитетке байланысты гемолиздік анемия
- бұрын сәулемен ем қабылдаған пациенттерде сирек жағдайларда бұрын сәулеленген аумақта жергілікті қабыну реакциясы («радиациялық жады») байқалады
- Стивенс-Джонсон синдромы мен уытты эпидермальді некролизді қоса, буллездік жағдайлар (кей жағдайларда өліммен аяқталады)
- гемолиздік анемия
- анафилаксиялық шок
- интерстициальді пневмонит
- колит, панкреатит
- ісіну
- гепатит
- интерстициальді пневмония

#### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- пеметрекседке немесе препараттың қосымша компоненттеріне аса жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге
- сары қызбаға қарсы вакцинаны қатарлас қолдану
- креатинин клиренсінің 45 мл/минуттан аз болуы

#### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Пеметрексед, негізінен өзгеріссіз күйде, шумақтық сүзіліс және өзекшелік сөлініс жолымен бүйрекпен шығарылады. Пеметрексед-Келун-Казфармды *нефроуытты препараттармен* (мысалы, аминогликозидтер, ілмектік диуретиктер, платина препараттары, циклоспорин) және/немесе бүйрекпен шығарылатын заттармен (мысалы, пробенецид, пенициллин) бірге қолдану, пеметрексед клиренсінің төмендеуіне алып келуі мүмкін.

In vitro зерттеулердің нәтижелері бойынша, Пеметрексед-Келун-Казфарм *P450 цитохромының изоферменттерімен (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2)* метаболизденетін препараттармен іс жүзінде өзара әрекеттеспейді деуге болады.

*Фолий қышқылы мен B12 дәрумені* Пеметрексед-Келун-Казфармның уыттылығын төмендетеді, сондықтан 3 - 4 дәрежелі гематологиялық және гематологиялық емес уыттылық кезінде Пеметрексед-Келун-Казфармның дозасын төмендету қажеттілігі сирек туындайды. Пациенттерге *фолий қышқылының препараттары* немесе құрамында 350 мкг-ден 1000 мкг дейінгі (орташа алғанда 400 мкг) тәуліктік дозадағы фолий қышқылы бар *мультивитаминдер* тағайындалуы тиіс. Тәуліктік дозадағы фолий қышқылы Пеметрексед-Келун-Казфармды алғаш енгізер алдындағы бір

апта ішінде кемінде 5 күндей тағайындалуы тиіс. Мұндай дозалау барлық емдеу циклы бойына және Пеметрексед-Келун-Казфармды соңғы енгізуден кейін 21 күн бойына жалғасуы тиіс. Сондай-ақ, пациенттерге Пеметрексед-Келун-Казфармды алғаш енгізер алдындағы бір апта ішінде В12 дәруменін 1000 мкг дозада бұлшықет ішіне бір рет, содан соң емдеу басталғаннан кейінгі әр 3 цикл сайын енгізу қажет. В12 дәруменін дәл осындай дозада келесі енгізулерді Пеметрексед-Келун-Казфарм енгізілген күні де жүргізуге болады.

Фолий қышқылын ішке, В12 дәруменін бұлшықет ішіне қолданғанда және цисплатинмен біріктіріп қолданғанда Пеметрекседтің фармакокинетикасы өзгермейді. Цисплатин Пеметрексед – Келун - Казфармның фармакокинетикасына әсер етпейді және Пеметрексед – Келун - Казфармды қолданғанда платинаның жалпы клиренсі өзгермейді.

Пеметрексед-Келун-Казфарммен емдеу басталғанға дейін 1 күн бұрын, Пеметрексед-Келун-Казфарм енгізілген күні және енгізгеннен кейінгі келесі күні *дексаметазонды* (немесе аналогын) 4 мг дозада күніне 2 рет тағайындау тері реакцияларының жиілігі мен айқындығын төмендетеді.

Пеметрексед-Келун-Казфармды бүйрек функциясы қалыпты (креатинин клиренсі  $\geq 80$  мл/мин) науқастарда *ибупрофенмен* (күніне 4 рет 400 мг-ден) бірге қолдануға болады. Ибупрофенді Пеметрексед-Келун-Казфарммен бірге тағайындаған кезде ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар (креатинин клиренсі 45 - 79 мл/мин) науқастарда сақтық таныту қажет.

Төмен және орташа дозаларда (325 мг каждые 6 часов) тағайындалатын *аспирин*, Пеметрексед-Келун-Казфармның фармакокинетикасына әсер етпейді. Аспириннің жоғарырақ дозаларының Пеметрексед-Келун-Казфарм фармакокинетикасына әсері белгісіз.

Пеметрексед-Келун-Казфармды бүйрек функциясы қалыпты (креатинин клиренсі  $\geq 80$  мл/мин) пациенттерге *қабынуға қарсы стероидты емес дәрілермен (ҚҚСП)* бірге тағайындағанда, препараттың дозасын түзету қажет емес.

Пеметрексед-Келун-Казфармды *ауырлық дәрежесі жеңіл* немесе *орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар* (креатинин клиренсі 45-79 мл/мин) пациенттерге *ҚҚСП-мен* бірге тағайындағанда сақтық таныту қажет.

Пеметрексед-Келун-Казфармды қолданғанға дейін 2 күн бұрын, Пеметрексед-Келун-Казфарм қолданылған күні және қолданғаннан кейін 2 күн бойы, жеңіл және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде Пеметрексед-Келун-Казфармның *ҚҚСП-мен (мысалы, ибупрофенмен)* немесе жоғарырақ дозалардағы *аспиринмен* бір мезгілде енгізілуін болдырмау керек.

Пеметрексед-Келун-Казфармды қолданғанға дейін 2 күн бұрын, Пеметрексед-Келун-Казфарм қолданылған күні және қолданғаннан кейін 2 күн бойы *жартылай шығарылу кезеңі қысқа ҚҚСП-мен* (мысалы, диклофенак, индометацин) қолдану ұсынылмайды.

Пеметрексед-Келун-Казфарм мен *жартылай шығарылу кезеңі ұзақ ҚҚСП* (мысалы, пироксикам, мелоксикам, рофекоксиб, набуметон) арасындағы болуы мүмкін өзара әрекеттесу туралы мәліметтер жоқ болғандықтан, жеңіл және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар, ҚҚСП қабылдап жүрген барлық пациенттер оларды қолдануды Пеметрексед-Келун-Казфармды қабылдағанға дейін кемінде 5 күн бұрын, Пеметрексед-Келун-Казфарм қабылданған күні және қабылдағаннан кейін 2 күн бойы тоқтата тұруы тиіс. Егер ҚҚСП қатарлас тағайындау қажет болса, пациенттерге уыттылықтың, әсіресе миелосупрессия мен бүйрек және асқазан-ішек жолы тарапынан болатын уыттылықтың қатаң мониторингі қажет.

Тромбоздың даму қаупінің артуына байланысты, онкологиялық аурулары бар пациенттерде антикоагулянттардың жиі қолданылғаны байқалады. Ауру кезеңінде коагуляциялық статустың тұраралық өзгергіштігінің жоғарылығын және пероральді антикоагулянттар мен ісікке қарсы химиотерапия арасындағы өзара әрекеттесудің мүмкіндігін ескере отырып, пероральді антикоагулянттармен ем жүргізу туралы шешім қабылдаған жағдайда, Халықаралық қалыптастырылған қатынас (ХҚК) мониторингі жиілігін арттыру қажет.

Пеметрексед-Келун-Казфарм Рингер лактат ерітіндісімен және Рингер ерітіндісімен *үйлесімсіз*.

Пеметрексед-Келун-Казфармның басқа препараттармен және ерітінділермен бірге тағайындалуы зерттелген жоқ және сондықтан да ұсынылмайды.

Вакциналық аурудың өлімге соқтыратын түрінің даму қаупіне байланысты, Пеметрексед-Келун-Казфармды *сары қызбаға қарсы вакцинамен* бір мезгілде қолдану *қарсы көрсетілді*.

Өлімге соқтыруы мүмкін жүйелі аурудың туындау қаупіне байланысты, Пеметрексед-Келун-Казфармды басқа *тірі аттенуирленген вакциналармен* бірге тағайындау ұсынылмайды. Қауіптің жоғарылауы өздерінің негізгі ауруы аясында иммунитеті әлсіреген пациенттерде білінеді. Бар болған жағдайда, белсенділігі жойылған вакцинаны (мысалы, полиомиелитке қарсы вакцина) қолдануға болады.

### **Айрықша нұсқаулар**

Пеметрексед-Келун-Казфарм ісікке қарсы препараттарды қолдануда тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен тағайындалуы тиіс.

Пеметрексед-Келун-Казфарм сүйек кемігінің функциясын бәсеңдетуі мүмкін, бұл нейтропениямен, тромбоцитопениямен және анемиямен (немесе панцитопениямен) көрініс береді. Миелосупрессия әдетте дозасын лимиттеуші уыттылық болып табылады. Пациенттерге Пеметрексед-Келун-Казфарммен емдеу кезінде миелосупрессияның бар-жоқтығына мониторинг жүргізілуі тиіс және пациенттерге нейтрофилдердің  $\geq 1500$  абсолюттік санына (НАС) және тромбоциттердің  $\geq 100\ 000$  жасуша/мм<sup>3</sup> абсолюттік санына жеткенше тағайындамау керек. Емдеудің келесі циклдарында дозасын төмендету НАС, тромбоциттер санының және

алдыңғы циклдағы ең жоғарғы гематологиялық емес уыттылықтың көрсеткішіне негізделген.

Пеметрексед-Келун-Казфармды қабылдап жүрген пациенттер емдеумен байланысты гематологиялық және гастроинтестинальді уыттылықты азайту үшін профилактикалық шара ретінде *фолий қышқылы мен В12 дәруменін* қабылдауы тиіс.

*Дексаметазонмен* (немесе аналогымен) алдыңғы емдеу тері реакцияларының көрініс беру жиілігі мен ауырлығын төмендетеді.

Препаратты қолдануды бастар алдында нейтрофилдердің абсолюттік саны  $\geq 1\,500$  мкл, тромбоциттер саны  $\geq 100\,000$  мкл құрауы тиіс, креатинин клиренсі  $\geq 45$  мл/минут болуы тиіс. Пеметрексед-Келун-Казфармды әр енгізер алдында лейкоциттер формуласы мен тромбоциттер санын есептей отырып, жалпы қан талдауын жүргізу қажет.

Бүйрек пен бауыр функциясына баға беру үшін, жүйелі түрде қанның биохимиялық талдауын жүргізіп отыру қажет.

*Асцит немесе плевриттің клиникалық көріністері бар* науқастарға Пеметрексед-Келун-Казфармды қолдануды бастар алдында жалқықты дренаждауды жүргізу мүмкіндігін қарастыру қажет, өйткені бұл жағдайлардың Пеметрексед-Келун-Казфармның әсеріне ықпалы белгісіз.

Иммундық статустың бәсеңдеуіне байланысты, онкологиялық науқастарда *тірі аттенуирленген вакциналарды қатарлас пайдалану* ұсынылмайды.

*Егде жастағы пациенттер.* Клиникалық зерттеулерде 65 жас шамасындағы және одан үлкен пациенттерде 65 жасқа толмаған пациенттермен салыстырғанда, жағымсыз әсерлердің дамуының жоғары қаупі байқалған жоқ. Дозаларын азайту режимі барлық пациенттерге арналған жалпы ұсынымдарға сәйкес келуі тиіс.

*Балалар мен жасөспірімдер.* Пеметрексед-Келун-Казфармды балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде қолдану ұсынылмайды, өйткені аталған популяцияда қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

*Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер.* Креатинин клиренсінің кемінде 45 мл/минут көрсеткіштері кезінде препараттың дозасы мен енгізу режимін түзету қажет емес. Креатинин клиренсінің көрсеткіштері 45 мл/минуттан аз пациенттерге Пеметрексед-Келун-Казфармды қолдану ұсынылмайды (препаратты науқастардың мұндай санатында қолдану жөніндегі мәліметтердің жеткіліксіздігіне байланысты).

*Жеңіл және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар* (креатинин клиренсі минутына 45-тен 79 мл дейін) пациенттер, Пеметрексед-Келун-Казфарм тағайындалғанға дейін 2 күн, тағайындалғаннан кейін 2 күн бойы және тура тағайындалған күні ибупрофен және аспирин (күніне  $>1,3$  г) сияқты қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды қабылдаудан бас тартуы тиіс. Жеңіл және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде жартылай шығарылу кезеңі ұзақ ҚҚСП қабылдау Пеметрексед-Келун-Казфармды енгізуден 5 күн бұрын, енгізілген күні және енгізгеннен кейін 2 күн бойы тоқтатылуы тиіс.



Бүйректің жедел жеткіліксіздігін қоса, *бүйрек тарапынан болатын күрделі бұзылулар*, Пеметрексед-Келун-Казфарм монотерапиясы кезінде немесе басқа химиотерапиялық препараттармен емдеу кезінде байқалды. Организмінде жоғарыда аталған бұзылулар туындаған пациенттердің көпшілігінде, дегидратацияның, гипертонияның немесе диабеттің болуын қоса, бүйрек бұзылулары дамуының бастапқы қауіп факторлары болды.

*Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер.* Пеметрексед-Келун-Казфармнің бауыр функциясының бұзылуы бар (билирубин мөлшерінің жоғарғы қалып шегінен (ЖҚШ) 1.5 еседен артық жоғарылауы; трансаминазалар деңгейінің ЖҚШ-дан 3 еседен артық (бауырда метастаздар болмаған жағдайда) немесе ЖҚШ-дан 5 еседен артық жоғарылауы (бауырда метастаздар болған жағдайда) пациенттерде қолданылуы жөнінде мәліметтер жоқ.

Пеметрексед-Келун-Казфармды цисплатинмен біріктіргенде асқазан-ішектік уыттылықтың болуына байланысты, ауыр *сусыздану* білінді. Осылайша, пациенттер құсуға қарсы препараттармен талапқа сай ем қабылдауы және Пеметрексед-Келун-Казфарммен ем жүргізілгенге дейін және/немесе кейін тиісінше гидратациялық ем қабылдауы тиіс.

Пеметрексед-Келун-Казфарм *генетикалық бұзылуларды* туғызуы мүмкін. Жыныстық тұрғыдан жетілген ерлерге Пеметрексед-Келун-Казфарммен емдеу кезінде және емдеуден кейін 6 айға дейін әке болуға кеңес берілмейді. Ұрықтануға қарсы препараттарды пайдалану ұсынылады. Пеметрексед-Келун-Казфармның қайтымсыз белсіздікті туғызу мүмкіндігінің зор екендігін ескере отырып, ерлерге емдеу басталғанға дейін шәуһетін сақтап қою жөнінде кеңес алу ұсынылады.

*Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер* Пеметрексед-Келун-Казфарм препаратымен емдеу кезінде контрацепцияның тиімді шараларын қолдануы тиіс.

#### *Жүктілік*

Пеметрекседті жүкті әйелдердің қолдануы жөнінде мәліметтер алынған жоқ, алайда пеметрексед, басқа антиметаболиттер сияқты, жүктілік кезінде қолданылған жағдайда, туа біткен күрделі ақаулардың дамуына түрткі болуы мүмкін.

#### *Лактация*

Пеметрекседтің емшек сүтімен бөлініп шығатын-шықпайтындығы белгісіз, сондықтан емшекпен қоректеніп жүрген балада жағымсыз реакциялардың дамуы мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды. Пеметрекседпен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату тұру ұсынылады.

Пеметрексед-Келун-Казфарм препаратымен емдеу кезінде немесе емдеуден кейін сәулемен ем қабылдаған пациенттерде *радиациялық пневмония* жағдайлары тіркелді. Аталған пациенттерге ерекше көңіл бөлу және басқа радиосезімтал агенттерді пайдаланғанда сақтық таныту қажет.

Сирек жағдайларда, әдетте басқа цитоуытты агентпен біріктіріп тағайындаған кезде, Пеметрексед-Келун-Казфармның клиникалық зерттеулері барысында *жүрек-қантамыр жүйесі* тарапынан миокард

инфарктісін, цереброваскулярлық бұзылуларды қоса, күрделі бұзылулардың туындағаны туралы хабарланды. Бұзылулар анықталған пациенттердің көпшілігінде кардиоваскулярлық қауіп факторларының бар екендігі байқалды.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Пеметрексед-Келун-Казфарм препаратының көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне көрсететін әсерлерді зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда препаратты қолданудың нәтижесінде қажудың дамуы мүмкіндігі туралы хабарланған, соған байланысты пациенттерге Пеметрексед-Келун-Казфарммен емдеу кезінде автокөлік жүргізуден немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқарудан бас тарту керек.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* Пеметрексед-Келун-Казфармның артық дозалануының күтілетін симптомдарына нейтропениямен, тромбоцитопениямен және анемиямен білінетін сүйек кемігінің бәсеңдеуі кіреді. Сонымен қатар қызбамен/ қызбасыз жүретін салдарлы инфекциялардың қосылғаны, диарея, шырышты қабықтардың қабынуы, сенсорлық полинейропатия, бөртпе байқалуы мүмкін.

*Емі:* дереу лейковоринді немесе тимидинді (лейковориннің ұсынылатын дозасы вена ішіне бір рет 100 мг/м<sup>2</sup>, ары қарай – 8 күн бойы әр 6 сағат сайын вена ішіне 50 мг/м<sup>2</sup> құрайды) қолдануды қоса, симптоматикалық. Қанның клиникалық талдауын мониторингілеу және демеуші ем жүргізу қажет. Пеметрексед-Келун-Казфарм препаратымен артық дозалануды емдеу кезінде кальций фолинатын немесе фолий қышқылын қолдану мүмкіндігі қарастырылуы тиіс. Пеметрексед-Келун-Казфарм препаратының диализбен шығарылуы белгісіз.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Препарат көк түсті алынбалы пластмасса қақпағы бар алюминий қалпақшаның көмегімен бекемделген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыныдан жасалған құтыға құйылады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

### **Сақтау**

15 °С-ден 25 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Дайындалған ерітіндіні 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

1.5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Дайындалған ерітіндінің қолданылу кезеңі 24 сағаттан аспайды.  
Пайдаланылмаған ерітіндіні жойып жіберу керек.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Тіркеу куәлігі иесінің атауы және елі**

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан

### **Қаптаушы ұйымның атауы және елі**

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнімнің (тауардың) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы:***

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, тел/факс: 8 (727) 312-14-01  
e-mail: [kelun-kazpharm@mail.ru](mailto:kelun-kazpharm@mail.ru)

**Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:**

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, тел/факс: 8 (727) 312-14-01  
e-mail: [kelun-kazpharm@mail.ru](mailto:kelun-kazpharm@mail.ru)