УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «23» февраля 2026 г.
№ N092659,N092660

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
Пеметрексед-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название
Пеметрексед

Лекарственная форма, дозировка
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 500 мг

Фармакотерапевтическая группа
Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антиметаболиты. Фолиевой кислоты аналоги. Пеметрексед.
Код АТХ L01BA04

Показания к применению
- в комбинации с цисплатином для *первоначальной терапии* пациентов с местнораспространенным или метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, за исключением случаев с доминирующей гистологией сквамозных клеток
- в виде монотерапии для *поддерживающей терапии* пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, болезнь которых не прогрессировала немедленно после четырех циклов химиотерапии первой линии на основе препаратов платины
- в виде монотерапии для *терапии второй линии* у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, за исключением случаев с доминирующей гистологией сквамозных клеток
- в комбинации с цисплатином для терапии пациентов, ранее не принимавших химиотерапию, с *неоперабельной злокачественной мезотелиомой плевры*

Пеметрексед-Келун-Казфарм не предназначено для терапии пациентов с плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным компонентам препарата
- миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов <1500/мкл, тромбоцитов <100 000/мкл)
- сопутствующее применение вакцины против желтой лихорадки
- выраженная почечная недостаточность (КК <45 мл/мин)
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

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

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Пеметрексед, в основном, выводится в неизмененном виде почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Совместное применение Пеметрекседа с *нефротоксичными препаратами,* (например, аминогликозиды, петлевые диуретики, препараты платины, циклоспорин) и/или веществами, выводящимися почками (например, пробенецид, пенициллин), потенциально может привести к снижению клиренса пеметрекседа. Такое сочетание следует использовать с осторожностью. При необходимости, клиренс креатинина следует тщательно контролировать.

У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥80 мл / мин), высокие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (например, ибупрофен> 1600 мг/сут) и ацетилсалициловой кислоты при более высоких дозах (≥ 1,3 г в день) может уменьшит выделение пеметрекседа, как следует, увеличить возникновение побочных реакции Пеметрекседа. Поэтому необходимо соблюдать осторожность.

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 45 - 79 мл/мин), одновременного введение Пеметрекседа с *НПВП (например, ибупрофеном) или аспирином* в более высоких дозировках следует избегать за 2 дня до применения Пеметрекседа, в день применения и в течение 2 дней после применения Пеметрекседа.

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии между Пеметрекседом и *НПВП с длительным периодом полувыведения* (например, пироксикам, рофекоксиб), все пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью, получающие НПВП должны прервать их применение минимум за 5 дней до приема Пеметрекседа, в день приема и в течение 2-х дней после приема. Если требуется сопутствующее назначение НПВП, пациентам необходим строгий мониторинг токсичности, особенно

миелосупрессии и токсичности со стороны почек и желудочно-кишечного тракта.
Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени. По результатам исследований in vitro, Пеметрексед практически не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются *изоферментами цитохрома P450 (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2).*
В связи с увеличением риска развития тромбоза, у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечается частое применение антикоагулянтов. Учитывая высокую межиндивидуальную изменчивость коагуляционного статуса в период заболевания и возможность взаимодействия между пероральными антикоагулянтами и противоопухолевой химиотерапией, требуется увеличение частоты мониторинга Международного нормализованного отношения (МНО) в случае принятия решения о проведении терапии пероральными антикоагулянтами.
Противопоказано одновременное применение Пеметрекседа с *вакциной против желтой лихорадки* в связи с риском развития летальной формы вакцинальной болезни.
Не рекомендуется совместное назначение Пеметрекседа с другими *живыми аттенуированными вакцинами* в связи с риском возникновения системного заболевания с возможным летальным исходом. Повышение риска отмечается у пациентов с уже ослабленным иммунитетом на фоне их основного заболевания. При наличии, возможно применение инактивированной вакцины (например, вакцина против полиомиелита).

Специальные предупреждения
Пеметрексед должен назначаться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.
Как с другими потенциально токсичными противоопухолевыми препаратами, следует проявлять осторожность при обращении и подготовке инфузионных растворов Пеметрекседа. Рекомендовано использование перчаток. При контакте раствора Пеметрекседа с кожей немедленно тщательно промойте кожу с мылом и водой. При контакте раствора Пеметрекседа со слизистыми оболочками тщательно промойте их водой.
Пеметрексед не является веществом, вызывающим образование нарывов. Специфического антидота при экстравазации Пеметрекседа не существует. В случае экстравазации Пеметрекседа необходимо следовать локальным процедурам по терапии экстравазации, как в случае с другими, не вызывающими образование нарывов, средствами.
Пеметрексед может угнетать функцию костного мозга, что проявляется нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией (или панцитопенией). Миелосупрессия обычно является дозолимитирующей токсичностью. Пациенты должны мониторироваться на наличие миелосупрессии во время терапии и Пеметрекседом не следует назначать пациентам до достижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) ≥1500 и тромбоцитов ≥100 000

клеток/мм^3. Снижение дозы при последующих циклах терапии основано на показателе АЧН, количестве тромбоцитов и максимальной негематологической токсичности предыдущего цикла.
Когда предварительно назначили фолиевую кислоту и витамина В12 гематологические и не гематологические токсичности, такие как нейтропения, фебрильная нейтропения и инфекция с нейтропенией, снижались до степени 3/4. Таким образом, пациенты, получающие Пеметрекседа должны принимать *фолиевую кислоту и витамин В12* в качестве профилактической меры для снижения связанной с терапией гематологической и гастроинтестинальной токсичности.
Предварительная терапия кортикостероидами (*дексаметазоном* или аналогом) снижает частоту и тяжесть проявления кожных реакций.
Пеметрексед вводиться пациентам с клиренсом креатинина ≥45 мл/мин в дозах как для всех пациентов. Пеметрексед не должна вводиться пациентам с клиренсом креатинина <45 мл/мин.
У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 45 - 79 мл/мин), одновременного введение Пеметрекседа с *НПВП (например, ибупрофеном) или аспирином* в более высоких дозировках следует избегать за 2 дня до применения Пеметрекседа, в день применения и в течение 2 дней после применения Пеметрекседа.
Пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью, получающие НПВП должны прервать их применение минимум за 5 дней до приема Пеметрекседа, в день приема и в течение 2-х дней после приема. Если требуется сопутствующее назначение НПВП, пациентам необходим строгий мониторинг токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны почек и желудочно-кишечного тракта.
Больным *с клиническими проявлениями асцита или плеврита* необходимо рассмотреть возможность проведения дренирования выпота перед началом применения Пеметрекседа-Келун-Казфарм, так как влияние этих состояний на действие Пеметрекседа-Келун-Казфарм неизвестно.
В связи с наличием желудочно-кишечной токсичности Пеметрекседа в комбинации с цисплатином, отмечалось тяжелое *обезвоживание*. Таким образом, пациенты должны получать адекватное лечение противорвотными препаратами и соответствующую гидратационную терапию до и/или после проведения лечения Пеметрекседа.
Также, в ходе клинических исследований, как правило, при назначении в комбинации с другим цитотоксическим агентом, иногда сообщалось о возникновении *серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных явлений*, включая инфаркт миокарда, стенокардию, нарушение мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки. У большинства пациентов с выявленными нарушениями отмечалось наличие кардиоваскулярных факторов риска.
В связи с угнетением иммунного статуса у онкологических больных, сопутствующее *использование живых аттенуированных вакцин* не рекомендуется.

Были зарегистрированы случаи *радиационной пневмонии* у пациентов, получавших облучение до, во время или после терапии Пеметрекседом. Необходимо обращать особое внимание на данных пациентов и проявлять осторожность при использовании других радиочувствительных агентов.

Контрацепция

Мужчинам половозрелого возраста рекомендуется использовать контрацептивные меры или воздержания полового контакта во время лечения, и до 6 месяцев после лечения. Поскольку лечение пеметрекседом может вызывать необратимое бесплодие, мужчинам, желающим иметь детей в будущем, рекомендуется криоконсервация спермы перед началом лечения.

Женщины детородного возраста должны применять эффективные меры контрацепции во время терапии. Пеметрексед может иметь генетически вредное воздействие.

Беременность

Данные по применению пеметрекседа беременными женщинами не получено, однако пеметрексед, как и другие антиметаболиты, в случае применения во время беременности может провоцировать развитие серьезных врожденных дефектов.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли пеметрексед с грудным молоком, поэтому нельзя исключать вероятности развития нежелательных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Кормление грудью рекомендуется прервать на время терапии пеметрекседом.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования по эффектам, оказываемым Пеметрекседом на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами, не проводились. Однако сообщалось о возможности развития утомляемости в результате применения препарата, в связи с чем пациентам при лечении Пеметрекседом следует воздержаться от вождения автомобиля или управления потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Комбинированное лечение с цисплатином

Рекомендованная доза Пеметрекседа – 500 мг/м^2 в течение 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла. Рекомендованная доза цисплатина составляет 75 мг/м^2, вводимая внутривенно капельно на протяжении 2 часов (см. инструкцию по применению цисплатина) приблизительно через 30 мин после введения Пеметрекседа в первый день каждого 21-дневного цикла. Пациенты должны получать адекватную противорвотную терапию и соответствующую гидратацию до и/или после введения цисплатина.

Монотерапия

Рекомендованная доза Пеметрекседа – 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла, внутривенно капельно в течение 10 минут.

Рекомендации перед началом применения Пеметрекседа

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

Для уменьшения токсичности препарата, пациентам, получающим Пеметрексед, должны быть назначены препараты фолиевой кислоты или мультивитамины, содержащие фолиевую кислоту в суточной дозе. Фолиевая кислота в суточной дозе (от 350 мкг до 1000 мкг) должна назначаться как минимум 5 дней в течение 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 В12 в дозе 1000 мкг внутримышечно в период 7 дней перед первым введением Пеметрекседа и, затем, через каждые 3 цикла после начала лечения. Последующие введения витамина В12 в той же дозе могут проводиться в день введения Пеметрекседа.

Мониторирование

Перед введением каждой дозы препарата необходимо проведение полного анализа крови пациентам, применяющим Пеметрексед, включая дифференцирование лейкоцитов и определение количества тромбоцитов. Перед началом каждого цикла химиотерапии необходимо проведение биохимического анализа крови для оценки функции почек и печени. Перед началом любого цикла химиотерапии, абсолютное число нейтрофилов должно быть ≥1500 клеток/мм^3 и тромбоцитов ≥100000 клеток/мм^3. Клиренс креатинина должен быть ≥45 мл/мин. Общий билирубин не должен превышать верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза. Уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) не должны превышать верхнюю границу нормы более чем в 3 раза. Содержание ЩФ, АСТ и АЛТ ≤5 раз верхней границы нормы является приемлемым, в случае наличия опухоли печени.

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 при комбинированном лечении) и цисплатина - Гематологическая токсичность	
Минимальное содержание нейтрофилов <500/мкл и минимальное содержание тромбоцитов ≥50 000/мкл	75% от предыдущей дозы (Пеметрекседа и цисплатина)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50 000/мкл без кровотечения независимо от минимального содержания нейтрофилов	75% от предыдущей дозы (Пеметрекседа и цисплатина)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50 000/мкл с кровотечением[a] независимо от минимального содержания нейтрофилов	50% от предыдущей дозы (Пеметрекседа и цисплатина)

[a] Эти критерии соответствуют определению кровотечения ≥ Степени 2 в соответствии с Общепринятыми Критериями Токсичности Национального Института Изучения Рака, версия 2 (CTC v2.0; NCI 1998).

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

Таблица 2

Режим дозирования Пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированном лечении) и цисплатина - Негематологическая токсичность [a,b]		
	Доза Пеметрекседа (мг/м^2)	Доза цисплатина (мг/м^2)
Любая токсичность 3 или 4 степени за исключением воспаления слизистой оболочки	75% от предыдущей дозы	75% от предыдущей дозы
Диарея, требующая госпитализации (независимо от степени) или диарея 3 или 4 степени	75% от предыдущей дозы	75% от предыдущей дозы
Воспаление слизистой оболочки 3 или 4 степени	50% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы

[a] Общепринятые Критерии Токсичности Национального Института Изучения Рака, версия 2 (CTC v2.0; NCI 1998)
[b] 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.

Таблица 3

Режим дозирования Пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированном лечении) и цисплатина - Нейротоксичность		
Степень токсичности	Доза Пеметрекседа (мг/ м^2)	Доза цисплатина (мг/м^2)
0-1	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
2	100% от предыдущей дозы	50% от предыдущей дозы

Лечение Пеметрекседом должно быть отменено, если у пациента отмечается гематологическая и негематологическая токсичность 3 или 4 степени после двух снижений доз или немедленно отменено при наличии нейротоксичности 3 или 4 степени.

Пожилые пациенты

По данным клинических исследований, у пациентов в возрасте 65 лет и старше не отмечается повышенного риска развития нежелательных явлений по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Снижения дозы за исключением рекомендованных для всех пациентов, не требуется.

Дети

Нет соответствующих данных по использованию Пеметрекседа в педиатрической популяции при злокачественной мезотелиоме плевры и немелкоклеточном раке легкого.

Пациенты с нарушением функции почек

Пеметрексед вводиться пациентам с клиренсом креатинина ≥45 мл/мин в дозах как для всех пациентов. Пеметрексед не должна вводиться пациентам с клиренсом креатинина <45 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Взаимосвязи между АСТ, АЛТ или общим билирубином и фармакокинетикой пеметрекседа не выявлено. Однако пациенты с нарушением функции печени, такими как уровень билирубин >1,5 раза выше верхней границы нормы и/или трансаминаз >3,0 раза выше верхней границы нормы (метастазы в печень отсутствуют) или >5,0 раз выше верхней границы нормы (наличие метастазов в печени), специально не изучались.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы передозировки: ожидаемые симптомы передозировки Пеметрексед включают угнетение костного мозга, проявляющееся нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией. Также может наблюдаться присоединение вторичных инфекций с/без лихорадки, диарея, воспаление слизистых оболочек, сенсорная полинейропатия, сыпь.

Лечение: в случае передозировки необходимо мониторирование клинического анализа крови и проведение поддерживающей терапии. Должна быть рассмотрена возможность применения кальция фолината или фолиевой кислоты при лечении передозировки.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

1. Необходимо использовать асептическую технику при восстановлении и дальнейшем разведении Пеметрекседа для проведения внутривенной инфузий.
2. Необходимо рассчитать дозу и количества флаконов Пеметрекседа.
3. Содержимое флакона (100 мг) растворяют в 4,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида (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. pH востановленного раствора находится в пределах 6.6 и 7.8. НЕОБХОДИМО ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ РАЗВЕДЕНИЕ.
Содержимое флакона (500 мг) растворяют в 20 мл 0.9 % раствора натрия хлорида (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. pH востановленного раствора находится в пределах 6.6 и 7.8. НЕОБХОДИМО ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ РАЗВЕДЕНИЕ.
4. Соответствующий объем полученного раствора Пеметрекседа нужно довести до 100 мл 0,9 % раствором натрия хлорида и вводят в виде внутривенной инфузии в течение 10 минут.
5. Инфузионные растворы пеметрекседа, полученные, как указано выше, совместимы с поливинил хлоридным - и полиолефиновым - наборам управления и инфузионных систем.
6. Перед введением раствора необходимо проверить на наличие твердых частиц и изменение цвета. При наличии твердых частиц препарат не применять.
7. Так как инфузионный раствор пеметрекседа предназначен только для одноразового использования, неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)
Наиболее частыми нежелательными эффектами, связанными с применением Пеметрекседа, независимо от того используется препарат в виде монотерапии или в комбинации, является подавление функции костного мозга, проявляющееся анемией, нейтропенией, лейкопенией, тромбоцитопенией, и желудочно-кишечная токсичность, проявляющаяся анорексией, тошнотой, рвотой, диареей, запором, фарингитом, мукозитом и стоматитом. Другие нежелательные эффекты включают почечную токсичность, повышение уровня трансаминаз, алопецию, повышенную утомляемость, обезвоживание, сыпь, инфекцию, сепсис и нейропатию. В редких случаях возможно возникновение синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

В таблице 4 перечислены побочные эффекты лекарственных препаратов независимо от причинно-следственной связи, связанных с пеметрекседом, используемым либо в качестве монотерапевтического лечения, либо в комбинации с цисплатином, из основных регистрационных исследований

(JMCH, JMEI, JMBD, JMEN и PARAMOUNT) и после постмаркетингового периода.
Частота побочных реакции, указанных в таблицах ниже, определялись с помощью следующих критериев: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/100000) и неизвестно (невозможно оценить из имеющихся данных).

Таблица 4. Частота нежелательных реакций всех степеней независимо от причинной связи из основных регистрационных исследований: JMEI (ALIMTA против доцетаксела), JMDB (ALIMTA и цисплатин в сравнении с GEMZAR и цисплатином, JMCH (ALIMTA плюс цисплатин против цисплатина), JMEN и PARRAMOUNT (пеметаксел) и с постмаркетингового периода.

Область обнаружения	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто: инфекция[1], фарингит Часто: сепсис[2] Очень редко: дермо-гиподермит
Заболевания крови и лимфатической системы	Очень часто: нейтропения, лейкопения, снижение уровня гемоглобина Часто: фебрильная нейтропения, тромбоцитопения Нечасто: панцитопения Редко: аутоиммунная гемолитическая анемия
Нарушения иммунной системы	Часто: гиперчувствительность Редко: анафилактический шок
Нарушения обмена веществ и питания	Часто: обезвоживание
Расстройства нервной системы	Часто: расстройство вкуса, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение Нечасто: нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние
Заболевания глаз	Часто: конъюнктивит, сухость, слезотечение, сухой кератоконъюнктивит, отек век, заболевания глазной поверхности
Сердечные расстройства	Часто: сердечная недостаточность, аритмия Нечасто: стенокардия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, наджелудочковая аритмия
Сосудистые расстройства	Нечасто: периферическая ишемия[3]
Респираторные,	Нечасто: легочная эмболия, интерстициальный

торакальные и средостенные расстройства.	пневмонит[2,4]
Желудочно-кишечные расстройства	Очень часто: стоматит, анорексия, рвота, диарея, тошнота Часто: диспепсия, запор, боль в животе Нечасто: ректальное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация кишечника, эзофагит, колит[5]
Гепатобилиарные расстройства	Часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы Редко: гепатит
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	Очень часто: сыпь, шелушение Часто: геперпигментация, зуд, многоформная эритема, алопеция, крапивница Редко: эритема Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона[2], токсический эпидермальный некролиз[2], пемфигоид, буллезный дерматит, приобретенный буллезный эпидермолиз, эритематозный отек[6], псевдоцеллюлит, дерматит, экзема, почесуха
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто: снижение клиренса креатинина, повышение уровня креатинина в крови[2] Часто: почечная недостаточность, снижение скорости клубочковой фильтрации Неизвестно: несахарный нефрогенный диабет, некроз почечных канальцев
Общие расстройства и состояния в месте введения	Очень часто: усталость Часто: лихорадка, боль, отек, боль в груди, воспаление слизистых
Исследования	Часто: повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы
Травмы, отравления и процедурные осложнения	Нечасто: лучевой эзофагит, лучевой пневмонит Редко: радиационный дерматит

[1] с нейтропенией и без нее
[2] в некоторых случаях со смертельным исходом
[3] иногда приводит к некрозу конечностей
[4] при дыхательной недостаточности
[5] наблюдается только в сочетании с цисплатином
[6] преимущественно нижних конечностей

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

Дополнительные сведения
Состав лекарственного препарата
1 флакон лиофилизата (для дозировки 100 мг) содержит:
активное вещество – пеметрекседа динатрия гептагидрат 140.46 мг,
(эквивалентно пеметрекседу 100.00 мг)
вспомогательные вещества: маннитол – 100.00 мг, кислота хлороводородная 10% раствор и/или натрия гидроксида 10% раствор – до pH 6.6 – 7.8.

1 флакон лиофилизата (для дозировки 500 мг) содержит:
активное вещество – пеметрекседа динатрия гептагидрат 702.28 мг,
(эквивалентно пеметрекседу 500.00 мг)
вспомогательные вещества: маннитол – 500.00 мг, кислота хлороводородная 10% раствор и/или натрия гидроксида 10% раствор – до pH 6.6 – 7.8.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса
Лиофилизат от белого до светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета.

Форма выпуска и упаковка
Препарат помещают во флакон из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения
2 года
Не применять по истечении срока годности.
Период применения приготовленного раствора не более 24 ч.
Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.
Условия хранение

Хранить при температуре от 15 ^{0}C до 25 ^{0}C. Приготовленный раствор хранить при температуре от 2 ^{0}C до 8 ^{0}C.
Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Сведения о производителе
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Держатель регистрационного удостоверения
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru