

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПЕМЕТРЕКСЕД – РУС**

Регистрационный номер

Торговое наименование: Пеметрексед – Рус

Международное непатентованное или группировочное наименование: пеметрексед

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

<i>Действующее вещество</i>	<i>100 мг</i>	<i>500 мг</i>
Пеметрекседа динатрия гептагидрат, в пересчете на пеметрексед	139,79 мг (100,0 мг)	698,95 мг (500,0 мг)

Вспомогательные вещества

Маннитол	106,0 мг	500,0 мг
Хлористоводородная кислота	Для коррекции pH до 6,6 – 7,6	
Натрия гидроксид	Для коррекции pH до 6,6 – 7,6	

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ L01BA04

Фармакологические свойства

Пеметрексед является многоцелевым противоопухолевым антифолатом, который оказывает свое действие путем нарушения ключевых фолат-зависимых метаболических процессов, крайне важных для репликации клеток.

Исследования *in vitro* показали, что пеметрексед ведет себя как многоцелевой антифолат, ингибируя тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу (GARFT), которые являются ключевыми фолат-зависимыми ферментами при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Пеметрексед поступает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и мембранных 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 зависимый от времени и концентрации процесс, который встречается в опухолевых клетках и, в меньшей степени, в нормальных тканях. У метаболитов, полученных в процессе полиглутаминирования, увеличен внутриклеточный 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 9 л/м². Исследования *in vitro* показали, что около 81% пеметрекседа связывается с белками плазмы. Нарушение функции почек разной степени тяжести не оказывало заметного влияния на связывание пеметрекседа с белками плазмы. Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

Пеметрексед в основном выводится почками, при этом от 70 до 90% введенной дозы обнаруживается в неизменном виде в течение первых 24 часов после введения. Исследования *in vitro* показывают, что пеметрексед активно секретируется ОАТЗ (переносчиком органических анионов 3). У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина 90 мл/мин) общий системный клиренс пеметрекседа составляет 91,8 мл/мин, период полувыведения из плазмы составляет 3,5 часа. Межпациентная вариабельность клиренса умеренная, составляет 19,3%. Площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) и максимальная плазменная концентрация пеметрекседа увеличиваются пропорционально дозе. Фармакокинетика пеметрекседа остается неизменной в течение нескольких циклов терапии.

Одновременное введение цисплатина не оказывает влияние на фармакокинетические свойства пеметрекседа. Применение фолиевой кислоты перорально и витамина В₁₂ внутримышечно не влияло на фармакокинетику пеметрекседа.

Показания к применению

Немелкоклеточный рак легкого

Препарат Пеметрексед – Рус в комбинации с цисплатином показан для первой линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы. Препарат Пеметрексед – Рус в качестве монотерапии показан для поддерживающей терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы, у пациентов с отсутствием

прогрессирования после первой линии терапии на основе препаратов платины.

Препарат Пеметрексед – Рус в качестве монотерапии показан для второй линии терапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы.

Злокачественная мезотелиома плевры

Препарат Пеметрексед – Рус в комбинации с цисплатином показан для лечения пациентов с нерезектабельной злокачественной мезотелиомой плевры, ранее не проходивших курс химиотерапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к пеметрекседу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов $< 1500/\text{мм}^3$, число тромбоцитов $< 100\,000/\text{мм}^3$);
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) < 45 мл/мин);
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (отсутствие данных по безопасности и эффективности);
- одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки.

С осторожностью

При нарушении функции печени, при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркте миокарда и нарушении мозгового кровообращения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контрацепция у мужчин и женщин

Пеметрексед может вызывать генетические нарушения. Женщины в детородном возрасте должны пользоваться эффективными методами контрацепции в ходе терапии пеметрекседом и в течение 6 месяцев после ее завершения. Половозрелым мужчинам следует использовать надежные средства контрацепции, так как не рекомендуется становится отцами на протяжении терапии и до 3 месяцев после ее завершения.

Беременность

Данные по применению пеметрекседа у беременных женщин отсутствуют, но предполагается, что он, как и другие антиметаболиты, может вызывать серьезные врожденные дефекты при применении во время беременности. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную функцию. Пеметрексед не следует применять во время беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли пеметрексед в грудное молоко, так что нельзя исключить

нежелательных реакций у грудного ребенка. Кормление грудью во время терапии пеметрекседом следует прекратить (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

Вследствие того, что терапия пеметрекседом может вызывать необратимое бесплодие, мужчинам рекомендуется рассмотреть возможность сохранения спермы до начала терапии.

Способ применения и дозы

Терапия препаратом Пеметрексед – Рус может проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Пеметрексед – Рус в комбинации с цисплатином

Рекомендованная доза препарата Пеметрексед – Рус составляет 500 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение не менее 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендованная доза цисплатина составляет 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 2 часов примерно через 30 минут после завершения инфузии пеметрекседа в первый день каждого 21-дневного цикла. *Пациентам должна быть проведена противорвотная терапия, а также обеспечена адекватная гидратация до и/или после введения цисплатина* (также следует обратиться к инструкции по медицинскому применению цисплатина с целью получения специфических рекомендаций относительно дозирования).

Пеметрексед – Рус в качестве монотерапии

Для пациентов с немелкоклеточным раком легкого после химиотерапии рекомендованная доза препарата Пеметрексед – Рус составляет 500 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендации перед началом применения препарата Пеметрексед – Рус

Для снижения частоты возникновения и степени тяжести кожных реакций необходимо применять глюкокортикостероиды за день до введения, в день введения и на следующий день после введения пеметрекседа. Глюкокортикостероид должен быть эквивалентен 4 мг дексаметазона, принимаемого перорально 2 раза в день (см. раздел «Особые указания»). Для снижения токсичности препарата пациенты, получающие терапию пеметрекседом, должны ежедневно принимать препараты фолиевой кислоты или мультивитамины с содержанием фолиевой кислоты (от 350 до 1000 мкг). Необходимо принять минимум пять доз фолиевой кислоты в течение семи дней перед первым введением пеметрекседа. Прием должен продолжаться на протяжении всего курса терапии пеметрекседом, а также в течение 21 дня после последнего введения пеметрекседа. В 7-дневный период перед первым введением пеметрекседа пациенту необходимо ввести одну внутримышечную инъекцию витамина В₁₂ (1000 мкг), далее - по одной инъекции каждые три цикла. Последующие инъекции витамина В₁₂ могут быть выполнены в тот же день, что введение пеметрекседа.

Наблюдение

Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить мониторинг всех пациентов, который включает в себя общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определение числа тромбоцитов. Для оценки функции почек и печени перед каждым введением пеметрекседа необходимо выполнить биохимический анализ крови. Перед началом каждого цикла химиотерапии у пациентов должны наблюдаться следующие показатели: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1\,500$ клеток/мм³; число тромбоцитов $\geq 100\,000$ клеток/мм³. Клиренс креатинина должен составлять ≥ 45 мл/мин. Концентрация общего билирубина должна быть в $\leq 1,5$ раза от верхней границы нормы (ВГН). Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) должен быть в ≤ 3 раза от ВГН. Уровень ЩФ, АСТ и АЛТ в ≤ 5 раз от ВГН допустим при наличии метастазов в печени.

Рекомендации по коррекции дозы

Коррекцию дозы перед повторными циклами следует проводить, основываясь на наиболее низком из гематологических показателей или на максимально выраженной негематологической токсичности в течение предыдущего цикла лечения. Лечение может быть отложено с целью восстановления от проявлений токсичности. По мере восстановления терапию следует продолжить в соответствии с рекомендациями, приведенными 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 комбинированной терапии) и писплатина		
Гематологическая токсичность		Коррекция дозы (мг/м²)
Минимальное абсолютное число нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$ и минимальное число тромбоцитов $\geq 50\,000/\text{мм}^3$		75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $< 50\,000/\text{мм}^3$, независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов		75 % от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $< 50\,000/\text{мм}^3$ с кровотечением ^а , независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов		50 % от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)

^аЭти критерии соответствуют определению кровотечения ≥ 2 степени в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака (NCI-CTC).

При развитии негематологической токсичности (за исключением нейротоксичности) ≥ 3 степени, лечение необходимо отложить до восстановления показателей, соответствующих уровню менее или равному уровню у пациента до начала лечения.

Далее терапию необходимо возобновить в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 2.

Таблица 2. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Негематологическая токсичность^{а, б}	Коррекция дозы пеметрекседа (мг/м²)	Коррекция дозы цисплатина (мг/м²)
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

^а Согласно критериям NCI CTC;

^б За исключением нейротоксичности.

В случае нейротоксичности рекомендованная коррекция дозы пеметрекседа и цисплатина представлена в таблице 3. При нейротоксичности 3 или 4 степени терапию необходимо прекратить.

Таблица 3. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Степень нейротоксичности^а	Коррекция дозы пеметрекседа (мг/м²)	Коррекция дозы цисплатина (мг/м²)
0-1	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
2	100% от предыдущей дозы	50% от предыдущей дозы

^а Согласно критериям NCI CTC.

Терапию пеметрекседом следует отменить, если у пациента наблюдается гематологическая или негематологическая токсичность 3 или 4 степени после двух снижений дозы. Терапию следует немедленно прекратить при наличии нейротоксичности 3 или 4 степени.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

При проведении клинических исследований не было получено данных о повышении риска развития нежелательных явлений у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет. Режим снижения доз соответствует общим рекомендациям.

Дети

Препарат Пеметрексед-Рус не предназначен для применения у детей.

Пациенты с нарушением функции почек

Пеметрексед в основном выводится в неизменном виде почками. При показателях клиренса креатинина ≥ 45 мл/мин коррекция дозы не требуется. Пациентам, у которых клиренс креатинина менее 45 мл/мин, применение пеметрекседа не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по применению препарата у этой категории пациентов (см. раздел «Особые указания» и «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Не было установлено взаимосвязи между показателями АСТ, АЛТ или общего билирубина и фармакокинетикой пеметрекседа. Недостаточно данных по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени с повышением концентрации билирубина больше, чем в 1,5 раза от ВГН, и (или) повышением активности аминотрансфераз больше, чем в 3,0 раза от ВГН (при отсутствии метастазов в печени), или больше, чем в 5,0 раз от ВГН (при наличии метастазов в печени).

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

1. В качестве растворителя используется только 0,9% раствор натрия хлорида.
2. Для препарата дозировкой 100 мг: для получения раствора для инфузий содержимое флакона (100 мг) растворяют в 4,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл (приблизительно). 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. Неблагоприятного воздействия на качество препарата при этом не оказывается. pH восстановленного раствора составляет от 6,6 до 7,6. Требуется дальнейшее разведение.
3. Для препарата дозировкой 500 мг: 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.

Необходимо дополнительное разведение

4. Соответствующий объем полученного раствора пеметрекседа нужно дополнительно развести до 100 мл 0,9% раствором натрия хлорида.
5. Перед введением раствор пеметрекседа необходимо осмотреть на наличие частиц и изменение цвета. Если наблюдаются механические включения, раствор не вводят.
6. Раствор для введения необходимо использовать немедленно. Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.
7. Растворы пеметрекседа, приготовленные согласно инструкции выше, совместимы с системами для инфузий из поливинилхлорида и полиолефина.

Меры предосторожности при приготовлении и введении

Как и при обращении с другими потенциально токсичными противоопухолевыми препаратами, следует проявлять осторожность при обращении и приготовлении раствора для инфузии пеметрекседа. Рекомендуется использовать перчатки. Если раствор пеметрекседа попал на кожу, следует немедленно и тщательно промыть кожу водой с мылом. Если раствор пеметрекседа попал на слизистую оболочку, следует тщательно промыть ее водой. Пеметрексед не оказывает кожно-нарывного действия. При повреждении сосуда не существует специального антидота. Зафиксировано незначительное число случаев повреждения сосуда при введении пеметрекседа, которые не оценивались исследователем как серьезные. При повреждении сосуда необходимо следовать локальным стандартам лечения.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с терапией пеметрекседом (в качестве монотерапии или в комбинированной терапии), являются: подавление функции костного мозга, проявляющееся в виде анемии, нейтропении, лейкопении, тромбоцитопении; желудочно-кишечная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запора, фарингита, воспаления слизистой оболочки и стоматита. Другие нежелательные явления включают нефротоксичность, повышенный уровень aminотрансфераз, алопецию, усталость, обезвоживание, сыпь, инфекцию/сепсис и нейропатию. Редко наблюдаются такие явления, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены сведения о нежелательных явлениях применения пеметрекседа как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (независимо от причинно-следственной связи), наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и в пострегистрационном периоде.

Нежелательные явления приведены в соответствии с системно-органный классификацией ВОЗ и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Ниже представлены нежелательные явления разной степени тяжести, независимо от причинно-следственной связи, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований при применении пеметрекседа в сравнении с доцетакселом, при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином в сравнении с гемцитабином в комбинации с цисплатином, при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином в сравнении с монотерапией цисплатином, при применении пеметрекседа с оптимальной поддерживающей терапией в сравнении с плацебо с оптимальной поддерживающей терапией и в пострегистрационном периоде:

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции¹, фарингит; часто – сепсис²; очень редко – дермогиподермит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, лейкопения, снижение уровня гемоглобина; часто – фебрильная нейтропения, тромбоцитопения; нечасто – панцитопения; редко – аутоиммунная гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность; редко – анафилактический шок.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: часто – дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение; нечасто – острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит, сухость глаз, повышенное слезотечение, сухой кератоконъюнктивит, отек век, заболевания поверхностных тканей глаза.

Нарушения со стороны сердца: часто – сердечная недостаточность, аритмия; нечасто – стенокардия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, наджелудочковая аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – периферическая ишемия³.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – легочная эмболия, интерстициальная пневмония^{2,4}.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – стоматит, анорексия, рвота, диарея, тошнота; часто – диспепсия, запор, боль в животе; нечасто – ректальные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, перфорация кишечника, эзофагит, колит⁵.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышенный уровень АЛТ, повышенный уровень АСТ; редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, шелушение; часто – гиперпигментация, зуд, мультиформная эритема, алопеция, крапивница; редко – эритема; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона², токсический эпидермальный некролиз², пемфигоид, буллезный дерматит, приобретенный буллезный эпидермолиз, эритематозный отек⁶, псевдоцеллюлит, дерматит, экзема, пруриго.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – снижение клиренса креатинина, увеличение уровня креатинина⁵; часто – почечная недостаточность, снижение скорости клубочковой фильтрации; частота неизвестна – нефрогенный несахарный диабет, некроз почечных канальцев.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – утомляемость; часто – пирексия, боль, отек, боль в груди, воспаление слизистой оболочки.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: нечасто – лучевой эзофагит, лучевой пневмонит; редко – случаи рецидива побочных эффектов лучевой терапии.

¹ — с нейтропенией или без нее;

² — иногда с летальным исходом;

³ — иногда приводит к некрозу конечностей;

⁴ — с дыхательной недостаточностью;

⁵ — наблюдалось только в комбинации с цисплатином;

⁶ — преимущественно нижних конечностей.

Передозировка

Зарегистрированные симптомы передозировки включали нейтропению, анемию, тромбоцитопению, воспаление слизистой оболочки, сенсорную полинейропатию и сыпь. Ожидаемые осложнения передозировки включают подавление функции костного мозга, проявляющееся нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией. Также могут наблюдаться присоединение инфекций с лихорадкой или без лихорадки, диарея и (или) воспаление слизистой оболочки.

В случае подозрения на передозировку препарата следует регулярно контролировать общий анализ крови. Лечение - симптоматическое, включая немедленное применение кальция фолината.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пеметрексед в основном выводится в неизмененном виде почками посредством канальцевой секреции и, в меньшей степени, посредством клубочковой фильтрации. Совместное применение с нефротоксичными препаратами (такими, как аминогликозиды, «петлевые» диуретики, платиносодержащие препараты, циклоспорин) может привести к снижению клиренса пеметрекседа. Следует с осторожностью применять такие препараты в комбинации с пеметрекседом, при необходимости тщательно следить за клиренсом креатинина.

Совместное применение препаратов, которые также выводятся посредством канальцевой секреции (например, пробенецид, пенициллин), может привести к снижению клиренса пеметрекседа. Следует с осторожностью применять такие препараты в комбинации с пеметрекседом, при необходимости тщательно следить за клиренсом креатинина.

У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в высоких дозах (например, ибупрофена >1600 мг/сутки или ацетилсалициловой кислоты $\geq 1,3$ г/сутки) может привести к снижению клиренса пеметрекседа и, как следствие, повысить частоту нежелательных явлений при применении пеметрекседа. Следует с осторожностью применять НПВП в высоких дозах одновременно с пеметрекседом у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) следует избегать одновременного применения пеметрекседа с НПВП в высоких дозах в течение двух дней перед применением пеметрекседа, в день применения и в течение двух дней после применения пеметрекседа (см. раздел «Особые указания»).

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии между пеметрекседом и НПВП с длительным периодом полувыведения, такими как пироксикам или рофекоксиб, одновременное применение этих препаратов с пеметрекседом у пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени следует прекратить на следующий период времени: как минимум пять дней до введения пеметрекседа, в день введения и в течение как минимум двух дней после введения пеметрекседа (см. раздел «Особые указания»). Если требуется совместное применение НПВП и пеметрекседа, у пациентов должен проводиться строгий мониторинг проявлений токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со

стороны желудочно-кишечного тракта.

Пеметрексед подвергается ограниченному метаболизму в печени. Результаты исследований *in vitro* с применением микросом печени человека показали, что не ожидается клинически значимого ингибирования пеметрекседом метаболического клиренса препаратов, которые метаболизируются изоферментами CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2.

Взаимодействия, общие для цитотоксических препаратов

Из-за высокого риска тромбообразования у пациентов с онкологическими заболеваниями часто проводится антикоагуляционная терапия. Высокая индивидуальная вариабельность состояния свертывающей системы крови в течение заболевания и возможность взаимодействия между пероральными антикоагулянтами и противоопухолевой химиотерапией требуют повышенной частоты мониторинга МНО (международное нормализованное отношение), если принимается решение о лечении пациента пероральными антикоагулянтами.

Противопоказано одновременное применение: вакцина против желтой лихорадки ввиду риска генерализованной вакцинальной болезни с летальным исходом (см. раздел «Противопоказания»),

Не рекомендуется одновременное применение: живые аттенуированные вакцины (кроме вакцины против желтой лихорадки, с которой одновременное применение противопоказано) ввиду риска системного заболевания с возможным летальным исходом. Риск повышается у пациентов с уже имеющейся иммуносупрессией из-за их фонового заболевания. Следует применять инактивированные вакцины, если таковые существуют (полиомиелит) (см. раздел «Особые указания»).

Фармакокинетика пеметрекседа не изменяется при применении с фолиевой кислотой перорально, витамином В₁₂ внутримышечно и при комбинированном применении с цисплатином.

Пеметрексед несовместим с растворами, содержащими кальций, в том числе с раствором Рингера лактата и раствором Рингера. В отсутствии иных исследований совместимости пеметрексед не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Пеметрексед может подавлять функцию костного мозга, что проявляется в форме нейтропении, тромбоцитопении и анемии (или панцитопении) (см. раздел «Побочное действие»). Миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью пеметрекседа. Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Пеметрексед не следует применять до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не достигнет $\geq 1\ 500$ клеток/мм³, а число тромбоцитов -

≥ 100000 клеток/ мм^3 . Снижение дозы в начале очередного цикла основывается на наименьших значениях АЧН, числа тромбоцитов и максимальной негематологической токсичности, которые наблюдались в предыдущем цикле терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»). В тех случаях, когда проводилась премедикация фолиевой кислотой и витамином В₁₂, отмечались меньшая токсичность и снижение частоты гематологической и негематологической токсичности степени 3/4, такой как нейтропения, фебрильная нейтропения и инфекция с нейтропенией степени 3/4. Поэтому всех пациентов, принимающих терапию пеметрекседом, следует проинструктировать по поводу приема фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в качестве профилактической меры для снижения токсичности, связанной с терапией (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов, не получавших премедикацию глюкокортикостероидом, отмечались кожные реакции. Премедикация дексаметазоном (или эквивалентным препаратом) может снизить частоту и степень тяжести кожных реакций (см. раздел «Способ применения и дозы»). Было изучено недостаточное количество пациентов с клиренсом креатинина ниже 45 мл/мин. Поэтому применение пеметрекседа у пациентов с клиренсом креатинина <45 мл/мин не рекомендуется (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) следует избегать применения НПВП, таких как ибупрофен и ацетилсалициловая кислота (>1,3 г/сутки), в течение двух дней перед применением пеметрекседа, в день применения и в течение двух дней после применения пеметрекседа (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени, которым показана терапия пеметрекседом, применение НПВП с длительным периодом полувыведения должно быть прекращено как минимум за пять дней до введения пеметрекседа, в день введения и в течение как минимум двух дней после введения пеметрекседа (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При монотерапии пеметрекседом или при его применении в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами отмечались серьезные явления со стороны почек, в том числе острая почечная недостаточность. При этом у многих пациентов, у которых они наблюдались, были факторы риска развития явлений со стороны почек, в том числе обезвоживание или уже имеющиеся гипертензия или диабет. Согласно пострегистрационным данным, при применении пеметрекседа в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами также отмечались случаи развития нефрогенного несахарного диабета и некроза почечных канальцев. Большинство случаев разрешались после прекращения применения пеметрекседа. Необходим регулярный контроль за состоянием

пациентов на предмет развития острого тубулярного некроза, снижения функции почек и признаков и симптомов нефрогенного несахарного диабета (например, гипернатриемии). Влияние тканевой жидкости, например, плеврального выпота или асцита, на действие пеметрекседа до конца не определено. В ходе клинических исследований у пациентов с солидными опухолями устойчивое скопление тканевой жидкости не оказывало влияния на плазменную концентрацию или клиренс пеметрекседа по сравнению с пациентами без скопления тканевой жидкости. Таким образом, следует рассмотреть возможность дренирования скопившейся жидкости перед началом терапии пеметрекседом, однако, оно может не понадобиться.

Ввиду желудочно-кишечной токсичности пеметрекседа, применяемого в комбинации с цисплатином, наблюдалось сильное обезвоживание. Пациентам должна быть проведена противорвотная терапия, а также обеспечена адекватная гидратация до и/или после терапии. Серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления, в том числе инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения, наблюдались нечасто в ходе клинических исследований пеметрекседа, как правило, при применении в комбинации с другим цитотоксическим препаратом, при этом в основном у пациентов с фоновыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел «Побочное действие»).

Поскольку состояние иммуносупрессии распространено у онкологических пациентов, не рекомендуется сопутствующая вакцинация живыми аттенуированными вакцинами (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ввиду того, что пеметрексед может вызывать генетические нарушения, половозрелым мужчинам не рекомендуется становиться отцами на протяжении терапии пеметрекседом и до 3 месяцев после нее. Рекомендуется использовать надежные методы контрацепции или воздерживаться от половой жизни. Вследствие того, что пеметрексед может вызывать необратимое бесплодие, мужчинам рекомендуется рассмотреть возможность сохранения спермы до начала терапии.

Женщины в детородном возрасте должны применять надежные методы контрацепции во время терапии пеметрекседом и в течение 6 месяцев после ее завершения (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Отмечались случаи лучевого пневмонита у пациентов, получавших лучевую терапию до, во время или после терапии пеметрекседом. Таким пациентам должно быть уделено особое внимание; следует с осторожностью применять другие радиосенсибилизирующие препараты. У пациентов, проходивших лучевую терапию несколько недель или лет назад, отмечались случаи рецидива побочных явлений лучевой терапии.

Препарат содержит около 54 мг натрия на флакон (дозировка 500 мг) и около 11 мг натрия на флакон (дозировка 100 мг). Это следует учитывать при диете с контролируемым уровнем содержания натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 500 мг.

По 100 мг в бесцветный стеклянный флакон вместимостью 10 мл или по 500 мг в бесцветный стеклянный флакон вместимостью 30 мл, укупоренный бромбутиловой пробкой и закрытый алюминиевым колпачком с отрываемой полипропиленовой крышкой красного цвета. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель

«РУС-МЕД ЭКСПОРТС ПРАЙВИТ ЛИМИТЕД»

Адрес производства:

Плот №2, Промышленная зона АЛЕАП, Гаджуларамарам, Штат Телангана, Индия

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Россия

Адрес производства:

г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал «Научпрофи» ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Россия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2025 № 26738
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Владелец регистрационного удостоверения/ **организация, принимающая претензии**
потребителей

ООО «Манас Мед», Россия, 121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 43, стр.1,

тел: (495) 4475345