ЛП-№(008737)-(РГ-RU) от 06.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПЕМЕТРЕКСЕД Дж, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

ПЕМЕТРЕКСЕД Дж, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пеметрексед.

ПЕМЕТРЕКСЕД Дж, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 100 мг пеметрекседа (в виде пеметрекседа динатрия гептагидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

ПЕМЕТРЕКСЕД Дж, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 500 мг пеметрекседа (в виде пеметрекседа динатрия гептагидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

После восстановления каждый мл раствора содержит 25 мг пеметрекседа (см. раздел 6.6).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

ПЕМЕТРЕКСЕД Дж показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

Немелкоклеточный рак легкого

– Препарат ПЕМЕТРЕКСЕД Дж в комбинации с цисплатином показан для первой линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом ПЕМЕТРЕКСЕД Дж может проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Комбинированное лечение с цисплатином

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рекомендованная доза препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж составляет 500 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение не менее 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендованная доза цисплатина составляет 75 мг/м^2 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 (см. раздел 4.2. Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) цисплатина).

Монотерапия

Для пациентов с немелкоклеточным раком легкого после химиотерапии рекомендованная доза препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж составляет 500 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии в течение 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендации перед началом применения препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж

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 4.4).

Для снижения токсичности препарата пациенты, получающие терапию препаратом ПЕМЕТРЕКСЕД Дж, 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 препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж. Прием должен продолжаться на протяжении всего курса терапии препаратом ПЕМЕТРЕКСЕД Дж, а также в течение 21 дня после последнего введения препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж. В 7-дневный период перед первым введением препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж пациенту необходимо ввести одну внутримышечную инъекцию витамина B_{12} (1000 мкг), далее – по одной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

инъекции каждые три цикла. Последующие инъекции витамина B_{12} могут быть выполнены в тот же день, что введение препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж.

Наблюдение

Перед каждым введением препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж 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 препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж необходимо выполнить биохимический анализ крови. Перед началом каждого цикла химиотерапии у пациентов должны наблюдаться следующие показатели: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥ 1500 клеток/мм^3, число тромбоцитов ≥100000 клеток/мм^3. Клиренс креатинина должен составлять ≥ 45 мл/мин. Концентрация общего билирубина должна быть в ≤ 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.

Коррекция 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 (см. раздел 4.4). 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 цисплатина	
Гематологическая токсичность	**Коррекция дозы (мг/м^2)**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Минимальное абсолютное число нейтрофилов <500/мм^3 и минимальное число тромбоцитов ≥50 000/мм^3	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов <50000/мм^3, независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов <50000/мм^3 с кровотечением[a], независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов	50% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)

[a] Эти 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[a, б]	**Коррекция дозы пеметрекседа (мг/м^2)**	**Коррекция дозы цисплатина (мг/м^2)**
Любая токсичность 3 или 4 степени за исключением воспаления слизистой оболочки	75% от предыдущей дозы	75% от предыдущей дозы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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/м^2)**	**Коррекция дозы цисплатина (мг/м^2)**
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 препаратом ПЕМЕТРЕКСЕД Дж 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

Пациенты пожилого возраста

При проведении клинических исследований не было получено данных о повышении риска развития нежелательных реакций у пациентов в возрасте

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

65 лет и старше по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет. Режим снижения доз соответствует общим рекомендациям.

Пациенты с нарушением функции почек

Пеметрексед в основном выводится в неизмененном виде почками. При показателях клиренса креатинина ≥45 мл/мин коррекция дозы не требуется. Пациентам, у которых клиренс креатинина менее 45 мл/мин, применение препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по применению препарата у такой категории пациентов (см. разделы 4.3 и 4.4).

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 раза от ВГН (при отсутствии метастазов в печени), или больше, чем в 5 раз от ВГН (при наличии метастазов в печени).

Дети

Безопасность и эффективность препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно.

Препарат ПЕМЕТРЕКСЕД Дж вводится в виде внутривенной инфузии в течение не менее 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла.

Инструкцию по приготовлению раствора лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата и при работе с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к пеметрекседу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

– Миелосупрессия (абсолютное число нейтрофилов <1500/мм^3, число тромбоцитов <100000/мм^3) (см. раздел 4.4);

– Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) <45 мл/мин) (см. раздел 4.4);

– Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);

– Детский возраст (отсутствие данных по безопасности и эффективности);

– Одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

– При нарушении функции печени;

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

Особые указания

Пеметрексед может подавлять функцию костного мозга, что проявляется в форме нейтропении, тромбоцитопении и анемии (или панцитопении) (см. раздел 4.8). Миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью пеметрекседа. Перед каждым введением препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. ПЕМЕТРЕКСЕД Дж не следует применять до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не достигнет ≥ 1500 клеток/мм^3, 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 4.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В тех случаях, когда проводилась премедикация фолиевой кислотой и витамином B_{12}, 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 препаратом ПЕМЕТРЕКСЕД Дж, следует проинструктировать по поводу приема фолиевой кислоты и витамина B_{12} в качестве профилактической меры для снижения токсичности, связанной с терапией (см. раздел 4.2).

У пациентов, не получавших премедикацию глюкокортикостероидом, отмечались кожные реакции. Премедикация дексаметазоном (или эквивалентным препаратом) может снизить частоту и степень тяжести кожных реакций (см. раздел 4.2).

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 4.2).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) следует избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов (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 4.5).

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 4.5).

При монотерапии пеметрекседом или при его применении в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами отмечались серьезные нежелательные реакции со стороны почек, в том числе острая почечная недостаточность. При этом у многих пациентов, у которых они наблюдались,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

были факторы риска развития нежелательных реакций со стороны почек, в том числе обезвоживание или уже имеющиеся гипертензия или диабет. Согласно постмаркетинговым 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 реакции, 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 4.8).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Поскольку состояние иммуносупрессии распространено у онкологических пациентов, не рекомендуется сопутствующая вакцинация живыми аттенуированными вакцинами (см. разделы 4.3 и 4.5).

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 4.6).

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 реакций лучевой терапии.

Вспомогательные вещества

ПЕМЕТРЕКСЕД Дж, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 флаконе, то есть, по сути, не содержит натрия.

ПЕМЕТРЕКСЕД Дж, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, содержит 2,4 ммоль (около 54 мг) натрия в 1 флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пеметрексед в основном выводится в неизмененном виде почками посредством канальцевой секреции и, в меньшей степени, посредством клубочковой фильтрации. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что пеметрексед активно секретируется посредством ОАТ3 (переносчик органических анионов человека 3 типа).

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 НПВП в высоких дозах (например, ибупрофена >1600 мг/сутки или ацетилсалициловой кислоты ≥1,3 г/сутки) может привести к снижению клиренса пеметрекседа и, как следствие, повысить частоту нежелательных реакций 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 4.4).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 4.4). Если требуется совместное применение НПВП и пеметрекседа, у пациентов должен проводиться строгий мониторинг проявлений токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

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 4.3).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

применять инактивированные вакцины, если таковые существуют (полиомиелит) (см. раздел 4.4).

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

Фармакокинетика пеметрекседа не изменяется при применении с фолиевой кислотой перорально, витамином B_{12} внутримышечно и при комбинированном применении с цисплатином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом / контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать беременности во время лечения пеметрекседом. Женщины – партнеры мужчин, получающих пеметрексед, также должны избегать беременности. Эффективные методы контрацепции должны использоваться пациентами женского пола и их партнерами во время терапии и в течение как минимум 6 месяцев после завершения терапии. Эффективные методы контрацепции должны использоваться пациентами мужского пола и их партнерами во время терапии и в течение как минимум 3 месяцев после завершения терапии.

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 4.3).

Лактация

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 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние пеметрекседа на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. Однако отмечалось, что пеметрексед может вызывать повышенную утомляемость. Поэтому пациентов, у которых наблюдается повышенная утомляемость, следует предостеречь от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, 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 реакции включают нефротоксичность, повышенный уровень аминотрансфераз, 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 реакциях при применении пеметрекседа как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами (независимо от причинно-следственной связи), наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде.

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классами систем органов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

представленными в медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). В каждом классе систем органов нежелательные реакции распределены и представлены по частоте развития: очень часть (≥ 1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Ниже представлены нежелательные реакции 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 – инфекции[1], фарингит; часто – сепсис[2]; 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 ишемия[3].

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, колит[5].

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-Джонсона[2], токсический эпидермальный некролиз[2], пемфигоид, буллезный дерматит, приобретенный буллезный эпидермолиз, эритематозный отек[6], псевдоцеллюлит, дерматит, экзема, пруриго.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – снижение клиренса креатинина, увеличение уровня креатинина[5]; 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-глутамилтрасферазы (ГГТ).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» для данного лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Нейтропения, анемия, тромбоцитопения, воспаление слизистой оболочки, сенсорная полинейропатия и сыпь.

Ожидаемые осложнения передозировки включают подавление функции костного мозга, проявляющееся нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией. Также могут наблюдаться присоединение инфекций с лихорадкой или без

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лихорадки, диарея и/или воспаление слизистой оболочки.

Лечение

Симптоматическое, включая немедленное применение кальция фолината.

В случае подозрения на передозировку препарата следует регулярно контролировать общий анализ крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ: L01BA04.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При комбинированном применении пеметрекседа и цисплатина в исследованиях *in vitro* наблюдался синергизм противоопухолевого действия.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

Постоянный объем распределения пеметрекседа равен 9 л/м^2. 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.

Биотрансформация

Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

Элиминация

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 ОАТ3 (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 B_{12} внутримышечно не влияло на фармакокинетику пеметрекседа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Маннитол;

Натрия гидроксида раствор 1М или хлористоводородной кислоты раствор 1 М (для коррекции pH от 6,8 до 7,2).

6.2. Несовместимость

Пеметрексед несовместим с растворами, содержащими кальций, в том числе с раствором Рингера лактата и раствором Рингера. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Восстановленный раствор

Раствор для введения необходимо использовать немедленно или в течение 24 часов при условии хранения в защищенном от света месте при температуре 2–8 ºС, так как раствор пеметрекседа не содержит антибактериальных консервантов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. раздел 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг или 500 мг в пересчете на пеметрексед в бесцветные прозрачные стеклянные флаконы, вместимостью 10 мл (100 мг) или 50 мл (500 мг) (гидролитическая устойчивость – класс I), закрытые бромбутиловыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с защитными пластиковыми крышками контроля первого вскрытия. На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

1. В качестве растворителя используют только 0,9% раствор натрия хлорида.
2. *Для препарата дозировкой 100 мг:* для получения раствора для инфузий, содержимое флакона (100 мг) растворяют в 4,2 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; допустим цвет раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтоватого цвета. pH восстановленного раствора составляет от 6,6 до 7,8.

Требуется дополнительное разведение.

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 (приблизительно).

Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустим цвет раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтоватого цвета. pH восстановленного раствора составляет от 6,6 до 7,8.

Требуется дополнительное разведение.

3. Соответствующий объем полученного раствора пеметрекседа нужно дополнительно развести до 100 мл 0,9% раствором натрия хлорида.
4. Перед введением раствор препарата необходимо визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета. Если наблюдаются механические включения, раствор не вводят.
5. Раствор для введения необходимо использовать немедленно или в течение 24 часов при условии хранения при температуре 2 – 8 °C. Неиспользованный раствор препарата подлежит уничтожению.

Меры предосторожности при приготовлении и введении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4

Телефон: +7 (499) 503 01 92, +7 (980) 194 89 33

Электронная почта: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим», Россия

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4

Телефон: +7 (499) 503 01 92, +7 (980) 194 89 33

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2025 № 2444
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Электронная почта: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ПЕМЕТРЕКСЕД Дж доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org