

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пеметрексед-Промомед, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Пеметрексед-Промомед, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пеметрексед.

Пеметрексед-Промомед, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 10,76 мг натрия (см. раздел 4.4).

Пеметрексед-Промомед, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 53,84 мг натрия (см. раздел 4.4).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированная масса или ллиофилизированный порошок от белого до светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета. Допускается комкование.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Пеметрексед применяется только у взрослых:

Немелкоклеточный рак легкого

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

Препарат Пеметрексед-Промомед 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-Промомед 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-Промомед 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

Режим дозирования

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

Комбинированное лечение с цисплатином

Рекомендованная доза препарата Пеметрексед-Промомед 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 пеметрекседа с целью получения специфических рекомендаций относительно дозирования).

Монотерапия

Для пациентов с немелкоклеточным раком легкого после химиотерапии рекомендованная доза препарата Пеметрексед-Промомед 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-Промомед

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-Промомед, 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-Промомед. Прием должен продолжаться на протяжении всего курса терапии препаратом Пеметрексед-Промомед, а также в течение 21 дня после последнего введения Пеметрексед-Промомед. В 7-дневный период перед первым введением препарата Пеметрексед-Промомед 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 препарата Пеметрексед-Промомед.

Наблюдение

Перед каждым введением препарата Пеметрексед-Промомед 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-Промомед 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), аспаратаминотрансферазы (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 препарата Пеметрексед-Промомед в монотерапии или в комбинации с цисплатином.

Таблица 1

Режим дозирования препарата Пеметрексед-Промомед (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина	
Гематологическая токсичность	Коррекция дозы
Минимальное абсолютное число нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$ и минимальное число тромбоцитов $\geq 50\,000/\text{мм}^3$	75 % от предыдущей дозы (Пеметрексед-Промомед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $< 50\,000/\text{мм}^3$, независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов	75 % от предыдущей дозы (Пеметрексед-Промомед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $< 50\,000/\text{мм}^3$ с кровотечением ^а , независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов	50 % от предыдущей дозы (Пеметрексед-Промомед и цисплатин)

^аЭти критерии соответствуют определению кровотечения $\geq$ степени 2 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 Пеметрексед-Промомед (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Негематологическая токсичность ^{а,б}	Коррекция дозы Пеметрексед-Промомед ($\text{мг}/\text{м}^2$)	Коррекция дозы цисплатина ($\text{мг}/\text{м}^2$)

Любая токсичность 3 или 4 степени за исключением воспаления слизистой оболочки	75 % от предыдущей дозы	75 % от предыдущей дозы
Диарея, требующая госпитализации (независимо от степени) или диарея 3 или 4 степени	75 % от предыдущей дозы	75 % от предыдущей дозы
Воспаление слизистой оболочки 3 или 4 степени	50 % от предыдущей дозы	100 % от предыдущей дозы

^a Согласно критериям NCI CTC;

^b За исключением нейротоксичности.

В случае нейротоксичности рекомендованная коррекция дозы Пеметрексед-Промомед и цисплатина представлена в Таблице 3. При нейротоксичности 3 или 4 степени терапию необходимо прекратить.

Таблица 3

Режим дозирования Пеметрексед-Промомед (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Степень нейротоксичности ^a	Коррекция дозы Пеметрексед-Промомед (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

^a Согласно критериям NCI CTC.

Терапию препаратом Пеметрексед-Промомед 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Пеметрексед-Промомед 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 препарата Пеметрексед-

Промомед не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по применению препарата у этой категории пациентов (см. раздел 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 aminотрансфераз 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).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Пеметрексед-Промомед у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Пеметрексед-Промомед предназначен для внутривенного введения. Препарат Пеметрексед-Промомед вводится в виде внутривенной инфузии в течение не менее 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла.

Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата представлена 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пеметрекседу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания
- Одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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-Промомед 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 ≥ 1500 клеток/мм³, а число тромбоцитов - $\geq 100\ 000$ клеток/мм³. 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).

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 препаратом Пеметрексед-Промомед, следует проинструктировать по поводу приема фолиевой кислоты и витамина В₁₂ 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 см. раздел 4.2 и 4.3).

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 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 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 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 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 4.8).

Поскольку состояние иммуносупрессии распространено у онкологических пациентов, не рекомендуется сопутствующая вакцинация живыми аттенуированными вакцинами (см. раздел 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 6 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 (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 явлений лучевой терапии.

Содержание натрия

Препарат (дозировка 100 мг) содержит 10,76 мг натрия, то есть менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, поэтому является по существу «не содержащим натрия». Препарат (дозировка 500 мг) содержит 53,84 мг натрия, то есть более 2 ммоль натрия (46 мг) на дозу. Это следует учитывать при диете с контролируемым уровнем содержания натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пеметрексед в основном выводится в неизменном 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 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 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.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пеметрексед может вызывать генетические нарушения.

Женщины в детородном возрасте должны пользоваться эффективными методами контрацепции в ходе терапии пеметрекседом.

Половозрелым мужчинам не рекомендуется становиться отцами на протяжении терапии и до 6 месяцев после нее. Рекомендуется пользоваться эффективными методами контрацепции или воздерживаться от половой жизни.

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. Препарат Пеметрексед-Промомед не следует применять во время беременности.

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).

Фертильность

В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную функцию.

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 не изучалось. 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 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 аминотрансфераз, алопецию, усталость, обезвоживание, сыпь, инфекцию/сепсис и нейропатию. Редко наблюдаются такие явления, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные явления приведены в соответствии с системно-органной 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).

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований при монотерапии пеметрекседом у $>5\%$ пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, ранее проходивших химиотерапию, с добавлением фолиевой кислоты и витамина В₁₂:

Таблица 4

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
нейтропения/ гранулоцитопения	тромбоцитопения				
лейкопения					
анемия					
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
диарея	запор				
рвота					

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
стоматит/фарингит					
анорексия					
тошнота					
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
	повышенный уровень АЛТ				
	повышенный уровень АСТ				
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
сыпь/ шелушение	зуд				
	алопеция				
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
повышенная утомляемость	лихорадка				

Клинически значимые случаи токсичности в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака, зарегистрированные у $\geq 1\%$ и $< 5\%$ пациентов, включают: инфекцию без нейтропении, фебрильную нейтропению, аллергическую реакцию/гиперчувствительность, повышенный уровень креатинина, моторную нейропатию, сенсорную нейропатию, мультиформную эритему и боль в животе.

Клинически значимые случаи токсичности в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака, зарегистрированные у $< 1\%$ пациентов, включают наджелудочковую аритмию.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином у $> 5\%$ пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого в качестве терапии первой линии с добавлением фолиевой кислоты и витамина В₁₂:

Таблица 5

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
анемия					
нейтропения/ гранулоцитопения					

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
лейкопения					
тромбоцитопения					
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
	сенсорная нейропатия				
	нарушение вкуса				
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
тошнота	диспепсия/изжога				
рвота					
анорексия					
запор					
стоматит/фарингит					
диарея без колостомии					
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
алопеция	сыпь/шелушение				
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
повышение уровня креатинина					
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
повышенная утомляемость					

Клинически значимые случаи токсичности, зарегистрированные у ≥ 1 % и < 5 % пациентов, включают: повышение уровня АСТ, повышение уровня АЛТ, инфекцию, фебрильную нейтропению, почечную недостаточность, пирексию, обезвоживание, конъюнктивит и снижение клиренса креатинина. Клинически значимые случаи токсичности, зарегистрированные у < 1 % пациентов, включают повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), боль в груди, аритмию и моторную нейропатию.

Клинически значимые случаи токсичности были схожими у пациентов мужского и женского пола.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований при монотерапии пеметрекседом в качестве поддерживающей терапии у > 5 % пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с отсутствием прогрессирования после первой линии терапии на основе препаратов платины с добавлением фолиевой кислоты и витамина В₁₂:

Таблица 6

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
анемия	лейкопения				
	нейтропения				
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
	сенсорная нейропатия				
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
тошнота	рвота				
анорексия	воспаление слизистой оболочки/ стоматит				
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
	повышенный уровень АЛТ				
	повышенный уровень АСТ				
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
	сыпь/ шелушение				
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
	повышение уровня креатинина в сыворотке крови				
	снижение скорости клубочковой фильтрации				
	почечная недостаточность				
	прочие нарушения со стороны почек/ мочеполовой системы				
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
повышенная утомляемость	боль				
	отек				

Клинически значимые случаи токсичности в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака, зарегистрированные у ≥ 1 % и < 5 % пациентов, включают фебрильную нейтропению, инфекцию, тромбоцитопению, диарею, запор,

алопецию, зуд, лихорадку (при отсутствии нейтропении), заболевания поверхностных тканей глаза (включая конъюнктивит), повышенное слезоотделение, головокружение и моторную нейропатию.

Клинически значимые случаи токсичности в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака, зарегистрированные у <1 % пациентов, включают аллергическую реакцию/гиперчувствительность, мультиформную эритему, наджелудочковую аритмию и легочную эмболию.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином у >5 % пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры, ранее не проходивших курс химиотерапии, с добавлением фолиевой кислоты и витамина В₁₂:

Таблица 7

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
нейтропения/ гранулоцитопения					
лейкопения					
анемия					
тромбоцитопения					
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
	обезвоживание				
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
сенсорная нейропатия	нарушение вкуса				
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>					
	конъюнктивит				
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
диарея	диспепсия				
тошнота					
рвота					
стоматит/фарингит					
анорексия					
запор					
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
сыпь					
алопеция					
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
повышение уровня креатинина					

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
снижение клиренса креатинина					
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
повышенная утомляемость					

Клинически значимые случаи токсичности в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака, зарегистрированные у ≥ 1 % и < 5 % пациентов, включают: почечную недостаточность, инфекцию, пирексию, фебрильную нейтропению, повышенный уровень АСТ, АЛТ и ГГТ, крапивницу и боль в груди. Клинически значимые случаи токсичности в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака, зарегистрированные у < 1 % пациентов, включают аритмию и моторную нейропатию.

Серьезные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нежелательные явления, включая инфаркт миокарда, стенокардию, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторную ишемическую атаку, наблюдались нечасто в ходе клинических исследований пеметрекседа, обычно при применении в комбинации с другим цитотоксическим препаратом, при этом в основном у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Также в ходе клинических исследований нечасто сообщалось о случаях: панцитопении; эзофагита/лучевого эзофагита; колита (в том числе кишечного и ректального кровотечения, иногда с летальным исходом, перфорации кишечника, некроза кишечника и тифлита); интерстициального пневмонита с дыхательной недостаточностью, иногда с летальным исходом; отеков.

В редких случаях отмечалось развитие гепатита, потенциально тяжелой степени. Часто наблюдалось развитие сепсиса, иногда с летальным исходом.

Пострегистрационные данные

Часто – гиперпигментация.

Нечасто – острая почечная недостаточность (при применении пеметрекседа в монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами), лучевой пневмонит (у пациентов, получавших радиотерапию до, во время или после применения пеметрекседа), периферическая ишемия, в некоторых случаях с развитием некроза конечности.

Редко – случаи рецидива побочных явлений лучевой терапии (см. раздел 4.4); случаи буллезного состояния, включающие синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях с летальным исходом; случаи развития иммуно-опосредованной гемолитической анемии, анафилактического шока.

С неуставленной частотой – эритематозный отек, в основном нижних конечностей, нефрогенный несахарный диабет, некроз почечных канальцев, инфекционные и неинфекционные заболевания дермы, гиподермы и подкожно-жировой клетчатки (например, острый бактериальный гиподермит, псевдоцеллюлит, дерматит).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Многоканальный телефон: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты

Код АТХ: L01BA04

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

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, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Раствор для инфузии необходимо использовать немедленно или в течение 24 часов при условии хранения при температуре 2-8 °C, так как раствор пеметрекседа не содержит

антибактериальных консервантов. Раствор предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата подлежит утилизации.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25°C. Хранить флакон во внешней упаковке.

Хранение препарата после восстановления описано в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг пеметрекседа во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 10 мл или 500 мг пеметрекседа во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 50 мл, герметично укупоренные бромобутиловыми резиновыми пробками, обжатые колпачками комбинированными.

1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в пачку из картона.

50 флаконов с препаратом с приложением инструкций по медицинскому применению (листок-вкладышей) в количестве, равном количеству флаконов, помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Инструкция по приготовлению концентрата и введению препарата

1. В качестве растворителя используют только 0,9 % раствор натрия хлорида.

2. Для препарата дозировкой 100 мг: содержимое флакона растворяют в 4,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл.

Для препарата дозировкой 500 мг: содержимое флакона растворяют в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл.

Каждый флакон аккуратно взбалтывают путем вращения до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим бесцветным или от желтого до зеленовато-желтого цвета. Неблагоприятного воздействия на качество препарата при этом не оказывается. pH восстановленного раствора составляет от 6,6 до 7,8.

Требуется дальнейшее разведение.

3. Соответствующий объем полученного раствора пеметрекседа разводят до 100 мл 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций (без консервантов).
4. Растворы пеметрекседа, приготовленные согласно инструкциям выше, совместимы с системами для инфузий из поливинилхлорида и полиолефина.
5. Перед введением раствор препарата необходимо визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета. Если наблюдаются механические включения, раствор не вводят.
6. Раствор для инфузии необходимо использовать немедленно или в течение 24 часов при условии хранения при температуре 2-8 °С, так как раствор пеметрекседа не содержит антибактериальных консервантов. Раствор предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата подлежит утилизации.

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.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пеметрексед-Промомед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.