

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пеметрексед, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пеметрексед.

Каждый флакон содержит 500,0 мг пеметрекседа (в виде пеметрекседа динатрия гемипентагидрата).

Каждый мл концентрата после первоначального растворения содержит 25 мг пеметрекседа (в виде динатрия гемипентагидрата).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Пеметрексед показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Немелкоклеточный рак легкого

Препарат Пеметрексед в комбинации с цисплатином показан для первой линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы (см. раздел 5.1).

Препарат Пеметрексед 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 (см. раздел 5.1).

Препарат Пеметрексед в качестве монотерапии показан для второй линии терапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы (см. раздел 5.1).

Злокачественная мезотелиома плевры

Препарат Пеметрексед 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 может проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Премедикация и профилактические препараты

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 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.

Режим дозирования

Препарат Пеметрексед в комбинации с цисплатином

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

Рекомендуемая доза цисплатина составляет 75 мг/м² поверхности тела 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 общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) цисплатина с целью получения специфических рекомендаций относительно дозирования).

Препарат Пеметрексед в качестве монотерапии

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

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.

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. 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)
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 ^a , независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов	50% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)

^a Эти критерии соответствуют определению кровотечения ≥ 2 степени тяжести в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака, версия 2.0 (NCI-CTC).

При развитии негематологической токсичности (исключая нейротоксичность) ≥ 3 степени тяжести, лечение пеметрекседом необходимо отложить до восстановления показателей,

соответствующих значению перед началом лечения. Далее терапию необходимо продолжить 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/м ²)	Коррекция дозы цисплатина (мг/м ²)
Любая токсичность 3 или 4 степени тяжести 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 тяжести	75% от предыдущей дозы	75% от предыдущей дозы
Воспаление слизистой оболочки 3 или 4 степени тяжести	50% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы

^а Согласно критериям NCI CTC, версия 2.0;

^б За исключением нейротоксичности.

В случае нейротоксичности рекомендации по коррекции дозы пеметрекседа и цисплатина представлена в таблице 3. При нейротоксичности 3 или 4 степени тяжести 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, версия 2.0.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При проведении клинических исследований не было получено данных о повышении риска развития нежелательных реакций 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

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. 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 3,0 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 препарата Пеметрексед у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пеметрекседу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- Одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки (см. раздел 4.5).

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 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 – $\geq 100\,000$ клеток/мм³. Снижение дозы в начале очередного курса основывается на наименьших значениях АЧН, числа тромбоцитов и максимальной негематологической токсичности, которые наблюдались в ходе предыдущего курса терапии (см. раздел 4.2.).

В тех случаях, когда проводилась премедикация фолиевой кислотой и витамином В₁₂, регистрировалась меньшая токсичность и снижение частоты гематологической и негематологической токсичности 3/4 степени тяжести, такой как нейтропения, фебрильная нейтропения и инфекция с нейтропенией 3/4 степени тяжести. Поэтому всех пациентов, получающих терапию пеметрекседом, 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, были зарегистрированы 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 тяжести (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 тяжести, 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 зарегистрированы 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, уже имеющиеся гипертензия или диабет. Согласно пострегистрационным данным, при применении пеметрекседа в режиме монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами также регистрировались 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, были зарегистрированы 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. 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.).

Были зарегистрированы 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, регистрировались случаи рецидива нежелательных реакций лучевой терапии.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит 54 мг натрия на флакон. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления 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 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 тяжести (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 тяжести 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 основного заболевания. Следует применять инактивированные вакцины, если таковые существуют (полиомиелит) (см. раздел 4.4.).

Фармакокинетика пеметрекседа не изменяется при применении с фолиевой кислотой перорально, витамином B12 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 рекомендуется использовать надежные средства контрацепции и не становиться отцами на протяжении терапии и до 3 месяцев после нее.

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 4.4).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли пеметрексед в грудное молоко, так что нельзя исключить развитие нежелательных реакций у грудного ребенка. Кормление грудью во время терапии пеметрекседом следует прекратить (см. раздел 4.3).

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 не изучено. Однако пеметрексед может вызывать усталость. Поэтому пациентам, у которых наблюдается усталость, не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с терапией пеметрекседом (в режиме монотерапии или в составе 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, повышение уровня 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

В таблице 4 перечислены нежелательные явления независимо от причинно-следственной связи, связанные с применением пеметрекседа в качестве монотерапии или в комбинации с цисплатином, которые были получены в ходе базовых регистрационных исследований и в пострегистрационный период.

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждого системно-органного класса в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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.

Таблица 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получающих пеметрексед

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	Инфекция ^a , фарингит
	Часто	Сепсис ^b
	Очень редко	Дермо-гиподермит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Нейтропения, лейкопения, снижение уровня гемоглобина
	Часто	Фебрильная нейтропения, снижение числа тромбоцитов
	Нечасто	Панцитопения
	Редко	Аутоиммунная гемолитическая анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Часто	Гиперчувствительность
	Редко	Анафилактический шок
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Часто	Дегидратация
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Нарушение чувства вкуса, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение
	Нечасто	Острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, кровоизлияние внутримозговое
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Часто	Конъюнктивит, сухость глаз, гиперсекреторное слезоотделение,

		сухой кератоконъюнктивит, отек век, заболевание глазной поверхности
Нарушения со стороны сердца	Часто	Сердечная недостаточность, аритмия
	Нечасто	Стенокардия, инфаркт миокарда, болезнь коронарных артерий, суправентрикулярная аритмия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Периферическая ишемия ^c
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Легочная эмболия, интерстициальная болезнь легких ^{b, d}
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Стоматит, анорексия, рвота, диарея, тошнота
	Часто	Диспепсия, запор, боль в животе
	Нечасто	Ректальное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация кишечника, эзофагит, колит ^e
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение уровня АСТ, повышение уровня АЛТ
	Редко	Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь, эксфолиация кожи
	Часто	Гиперпигментация, зуд, эритема многоформная, алоpecia, крапивница
	Редко	Эритема
	Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пемфигоид, буллезный дерматит, приобретенный буллезный эпидермолиз, эритематозный отек ^f , псевдофлегмона, дерматит, экзема, пруриго
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Снижение почечного клиренса креатинина, повышение уровня креатинина в крови ^e
	Часто	Почечная недостаточность, снижение скорости клубочковой фильтрации
	Неизвестно	Нефрогенный несахарный диабет, некроз почечных канальцев
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Усталость
	Часто	Пирексия, боль, отек, боль в грудной клетке, воспаление слизистой оболочки
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы

<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	Нечасто	Лучевой эзофагит, лучевой пневмонит,
	Редко	Феномен возврата после лучевой терапии

a – с нейтропенией и без нее.

b – в некоторых случаях с летальным исходом.

c – иногда приводит к некрозу конечностей.

d – с дыхательной недостаточностью.

e – только в комбинации с цисплатином.

f – преимущественно нижних конечностей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 сообщения о нежелательных реакциях государств–членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://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

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

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.

Клиническая эффективность и безопасность

Злокачественная мезотелиома плевры

Клиническое исследование JMCH («EMPHACIS») - международное, многоцентровое, простое слепое, рандомизированное исследование фазы III по оценке эффективности терапии пеметрекседом в комбинации с цисплатином в сравнении с монотерапией цисплатином у пациентов с злокачественной мезотелиомой плевры, не получавших ранее химиотерапии, показало клинически значимое преимущество по медиане выживаемости в 2,8 месяцев для пациентов, получавших пеметрексед с цисплатином по сравнению с пациентами, получавшими только цисплатин.

В ходе исследования для снижения токсичности добавлялись низкие дозы фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Основной анализ в данном исследовании проводился на всех пациентах, рандомизированных в группы терапии, получавших исследуемый препарат (рандомизированные и пролеченные). Был проведен анализ по подгруппам пациентов, получавших фолиевую кислоту и витамин В₁₂ в течение всего курса изучаемой терапии

(получавших полный курс сопроводительной терапии). Результаты данных анализов эффективности кратко представлены в таблице ниже:

Таблица 5. Эффективность пеметрекседа с цисплатином по сравнению с цисплатином при злокачественной мезотелиоме плевры

	<i>Рандомизированные и пролеченные пациенты</i>		<i>Пациенты, получавшие полный курс сопроводительной терапии</i>	
Параметр эффективности	Пеметрексед/ цисплатин (N = 226)	Цисплатин (N = 222)	Пеметрексед/ цисплатин (N = 168)	Цисплатин (N = 163)
Медиана общей выживаемости (в месяцах) (95% ДИ)	12,1 (10,0–14,4)	9,3 (7,8–10,7)	13,3 (11,4–14,9)	10,0 (8,4–11,9)
Логарифмическое распределение значения p^*	0,020		0,051	
Медиана времени прогрессирования опухоли (в месяцах) (95% ДИ)	5,7 (4,9–6,5)	3,9 (2,8–4,4)	6,1 (5,3–7,0)	3,9 (2,8–4,5)
Логарифмическое распределение значения p^*	0,001		0,008	
Время до неэффективности лечения (в месяцах) (95% ДИ)	4,5 (3,9–4,9)	2,7 (2,1–2,9)	4,7 (4,3–5,6)	2,7 (2,2–3,1)
Логарифмическое распределение значения p^*	0,001		0,001	
Общая частота ответа** (95% ДИ)	41,3% (34,8–48,1)	16,7% (12,0–22,2)	45,5% (37,8–53,4)	19,6% (13,8–26,6)
Точный критерий Фишера*	<0,001		<0,001	

Сокращение: ДИ = доверительный интервал.

*значение p относится к сравнению между группами.

** Для группы пеметрексед/цисплатин, рандомизированные и пролеченные (N = 225) и получавшие полный курс

сопроводительной терапии (N = 167).

С помощью шкалы симптомов рака легкого было продемонстрировано статистически значимое улучшение клинически значимых симптомов (боли и одышки), ассоциированных со злокачественной мезотелиомой плевры в группе пеметрексед/цисплатин (212 пациентов) по сравнению с монотерапией цисплатином (218 пациентов). Также наблюдались статистически значимые различия в легочных функциональных пробах. Расхождение между группами было достигнуто за счет улучшения функции легких в группе пеметрексед/цисплатин и ухудшением с течением времени функции легких в контрольной группе.

Данные о монотерапии пеметрекседом пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры ограничены. Пеметрексед в дозе 500 мг/м² изучался в качестве монотерапии у 64 пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры, ранее не получавших курс химиотерапии. Общая частота ответов составила 14,1%.

Немелкоклеточный рак легкого, терапия второй линии

Многоцентровое, рандомизированное, открытое клиническое исследование III фазы по сравнению пеметрекседа с доцетакселом у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии показало медиану общей выживаемости в 8,3 месяца для пациентов, получавших лечение пеметрекседом (все рандомизированные пациенты (ИТТ) N = 283) и 7,9 месяцев для пациентов, получавших лечение доцетакселом (ИТТ N = 288). Предшествующая химиотерапия не включала пеметрексед. Анализ влияния гистологического варианта НМРЛ на результаты лечения и общую выживаемость показал превосходство пеметрекседа преимущественно для неплоскоклеточного варианта (N = 399, 9,3 против 8,0 месяцев, скорректированное отношение рисков (ОР) = 0,78; 95% ДИ = 0,61–1,00; p = 0,047) и доцетаксела над пеметрекседом при плоскоклеточной карциноме (N = 172, 6,2 против 7,4 месяцев, скорректированное отношение рисков = 1,56; 95% ДИ = 1,08 – 2,26; p = 0,018). Клинически значимых различий профиля безопасности для пеметрекседа по гистологическим подгруппам не наблюдалось.

Ограниченные клинические данные отдельного рандомизированного контролируемого исследования III фазы свидетельствуют о том, что данные по эффективности (общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования) пеметрекседа схожи между пациентами, ранее получавшими доцетаксел (N = 41), и пациентами, не получавшими ранее лечение доцетакселом (N = 540).

Таблица 6. Эффективность пеметрекседа по сравнению с доцетакселом при НМРЛ – ИТТ группа

	<i>Пеметрексед</i>	<i>Доцетаксел</i>
Общая выживаемость (в месяцах)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана (m)	8,3	7,9
▪ 95% ДИ для медианы	(7,0–9,4)	(6,3–9,2)
▪ Скорректированное ОР		0,99
▪ 95% ДИ для скорректированного ОР		(,82–1,20) ,226
▪ Значение p (ОР)		
Выживаемость без прогрессирования (в месяцах)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана	2,9	2,9
▪ Скорректированное ОР (95% ДИ)		0,97 (,82–1,16)
Время до потери ответа (в месяцах)	(N = 283)	(N = 288)
▪ Медиана	2,3	2,1
▪ Скорректированное ОР (95% ДИ)		0,84 (,71 – ,997)
Объективный ответ (N)	(N = 264)	(N = 274)
▪ Частота ответа (%) (95% ДИ)	9,1 (5,9–13,2)	8,8 (5,7–12,8)
▪ Стабилизация заболевания (%)	45,8	46,4

Сокращения: ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков; ИТТ = все рандомизированные пациенты; N = общая численность популяции.

Немелкоклеточный рак легкого, терапия первой линии

Многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование III фазы пеметрекседа и цисплатина по сравнению с гемцитабином и цисплатином у пациентов, ранее не получавших химиотерапию с местнораспространенным или метастатическим (стадия IIIb или IV) с НМРЛ показало, что пеметрексед и цисплатин (все рандомизированные пациенты [ИТТ] N = 862) достигли своей первичной конечной точки и показали сопоставимую эффективность с

гемцитабином и цисплатином (ITT N = 863) в общей выживаемости (скорректированное отношение рисков 0,94; 95% ДИ = 0,84–1,05). В исследование включались пациенты с показателями общего состояния по шкале ECOG 0 или 1.

Первичный анализ эффективности проводился у всех рандомизированных пациентов. Анализ чувствительности основных конечных точек эффективности также оценивался на популяции, квалифицированной по протоколу (PQ). Анализ с использованием PQ популяции согласуется с анализом с использованием ITT популяции и подтверждает меньшую эффективность пеметрекседа с цисплатином по сравнению с гемцитабином и цисплатином.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая частота ответа были одинаковы между группами лечения: медиана ВБП составила 4,8 месяца для пеметрекседа и цисплатина против 5,1 месяца для гемцитабина и цисплатина (скорректированное отношение рисков 1,04; 95% ДИ = 0,94–1,15). Частота общего ответа составила 30,6% (95% ДИ = 27,3–33,9) для пеметрекседа и цисплатина против 28,2% (95% ДИ = 25,0–31,4) для гемцитабина с цисплатином. Данные по ВБП были частично подтверждены независимым анализом (400 из 1725 пациентов были случайным образом отобраны для обзора).

Анализ влияния гистологии НМРЛ на общую выживаемость показал клинически значимые отличия в выживаемости в зависимости от гистологии опухоли (см. таблицу ниже).

Таблица 7. Эффективность пеметрекседа и цисплатина по сравнению с гемцитабином и цисплатином в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого – ITT популяция и гистологические подгруппы

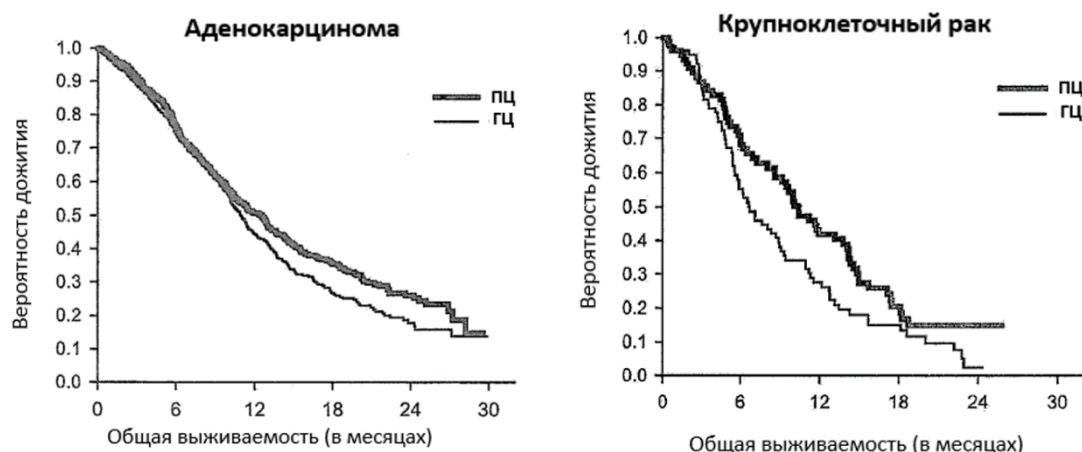
ITT популяция и гистологические подгруппы	Медиана общей выживаемости (в месяцах) (95% ДИ)				Скорректированное отношение рисков (ОР) (95% ДИ)	Значение Р
	Пеметрексед + цисплатин		Гемцитабин + цисплатин			
ITT популяция (N = 1725)	10,3 (9,8–11,2)	N=862	10,3 (9,6–10,9)	N=863	0,94 ^a (0,84F–1,05)	0,259
Аденокарцинома (N=847)	12,6 (10,7–13,6)	N=436	10,9 (10,2–11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Крупноклеточный (N=153)	10,4 (8,6–14,1)	N=76	6,7 (5,5–9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Другое (N=252)	8,6 (6,8–	N=106	9,2 (8,1–	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586

	10,2)		10,6)			
Плоскоклеточный (N=473)	9,4 (8,4– 10,2)	N=244	10,8 (9,5– 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Сокращения: ДИ = доверительный интервал; ITT = все рандомизированные пациенты; N = общая численность популяции.

а Статистически значимо для не меньшей эффективности, при этом весь доверительный интервал для ОР значительно ниже предела не меньшей эффективности ($p < 0,001$).

Диаграммы Каплана-Майера общей выживаемости в зависимости от гистологии



Не наблюдалось клинически значимых различий в профиле безопасности пеметрекседа и цисплатина в гистологических подгруппах.

Пациенты, получавшие пеметрексед и цисплатин, реже нуждались в переливаниях (16,4% против 28,9%, $p < 0,001$), в переливаниях эритроцитов (16,1% против 27,3%, $p < 0,001$) и в переливаниях тромбоцитов (1,8% против 4,5%, $p = 0,002$). Пациентам также реже требовалось вводить эритропоэтин/дарбэпоэтин (10,4% против 18,1%, $p < 0,001$), Г-КСФ/ГМ-КСФ (3,1% против 6,1%, $p = 0,004$) и препараты железа (4,3% против 7,0%, $p = 0,021$).

Немелкоклеточный рак легкого, поддерживающее лечение

JMEN

В международном, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании III фазы (JMEN) сравнивалась эффективность и безопасность поддерживающей терапии пеметрекседом и наилучшей сопроводительной терапией (N = 441) с плацебо и наилучшей сопроводительной терапией (N = 222) у пациентов с местнораспространенным (стадия IIIB) или метастатическим (стадия IV) НМРЛ, которые не прогрессировали после 4 циклов двухкомпонентной химиотерапии первой линии, содержащих цисплатин или карбоплатин в комбинации с гемцитабином, паклитакселом или доцетакселом. Не была включена двухкомпонентная химиотерапия первой линии, содержащая пеметрексед. В исследование включались пациенты с показателями общего

состояния по шкале ECOG 0 или 1. Пациенты получали поддерживающее лечение до прогрессирования заболевания. Эффективность и безопасность определяли с момента рандомизации после завершения первой линии (индукционной) терапии. Пациенты получили в среднем 5 циклов поддерживающей терапии пеметрекседом и 3,5 цикла плацебо. В общей сложности 213 пациентов (48,3%) прошли не менее 6 циклов и 103 пациента (23,4%) прошли не менее 10 циклов лечения пеметрекседом.

Исследование достигло своей первичной точки и показало статистически значимое улучшение ВБП в группе пеметрекседа по сравнению с группой плацебо ($N = 581$, независимо изученная популяция; медиана 4,0 и 2,0 месяца соответственно) (отношение рисков = 0,60; 95% ДИ = 0,49–0,73; $p < 0,00001$). Независимая оценка результатов обследования пациентов подтвердила выводы, сделанные исследователем относительно ВБП. Медиана общей выживаемости (ОВ) для общей популяции ($N = 663$) составила 13,4 месяца для группы пеметрекседа и 10,6 месяца для группы плацебо, отношение рисков = 0,79 (95% ДИ = 0,65–0,95; $p = 0,01192$).

В соответствии с другими исследованиями пеметрекседа, в JMEN наблюдалась разница в эффективности в зависимости от гистологического варианта НМРЛ. Для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ ($N = 430$, независимо изученная популяция) медиана ВБП составила 4,4 месяца для группы пеметрекседа и 1,8 месяца для группы плацебо, отношение рисков = 0,47 (95% ДИ 0,37–0,60; $p = 0,00001$). Медиана ОВ для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ ($N = 481$) составила 15,5 месяца для группы пеметрекседа и 10,3 месяца для группы плацебо, отношение рисков = 0,70 (95% ДИ = 0,56–0,88; $p = 0,002$). С учетом фазы индукционной терапии медиана ОВ для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, составила 18,6 месяца для группы пеметрекседа и 13,6 месяца для группы плацебо, отношение рисков = 0,71 (95% ДИ = 0,56–0,88; $p = 0,002$).

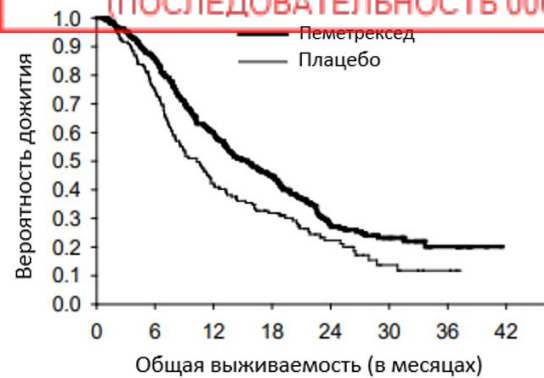
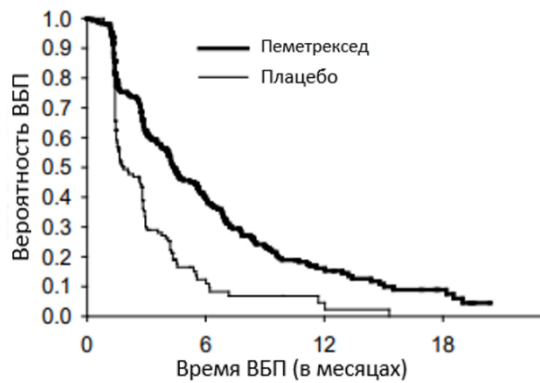
Результаты ВБП и ОВ пациентов с плоскоклеточным гистологическим вариантом не показали преимущества пеметрекседа перед плацебо.

Не наблюдалось клинически значимых различий в профиле безопасности пеметрекседа в зависимости от гистологических подгрупп.

JMEN: Диаграммы Каплана-Майера выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости пеметрекседа по сравнению с плацебо у пациентов с НМРЛ, с гистологией отличной от преимущественно плоскоклеточной

Выживаемость без прогрессирования

Общая выживаемость



PARAMOUNT

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (PARAMOUNT) сравнивалась эффективность и безопасность поддерживающей терапии пеметрекседом и наилучшей сопроводительной терапией (N = 359) с плацебо и наилучшей сопроводительной терапией (N = 180) у пациентов с местнораспространенным (стадия IIIB) или метастатическим (стадия IV) неплоскоклеточным НМРЛ, без прогрессирования после 4 циклов двухкомпонентной химиотерапии первой линии пеметрекседом в комбинации с цисплатином. Из 939 пациентов, получавших в индукционную фазу пеметрексед и цисплатин, 539 были рандомизированы на поддерживающее лечение пеметрекседом или плацебо. Из рандомизированных пациентов у 44,9% развилась частичная или полная ремиссия и у 51,9% стабилизировалось заболевание в ответ на индукцию пеметрекседом с цисплатином. На поддерживающее лечение рандомизировались пациенты с показателями общего состояния по шкале ECOG 0 или 1. Медиана времени от начала индукционной терапии пеметрекседом с цисплатином до начала поддерживающей терапии составила 2,96 месяца как в группе пеметрекседа, так и в группе плацебо. Рандомизированные пациенты получали поддерживающее лечение до прогрессирования заболевания. Эффективность и безопасность измеряли с момента рандомизации после завершения первой линии (индукционной) терапии. Пациенты получили в среднем 4 цикла поддерживающей терапии пеметрекседом и 4 цикла плацебо. В общей сложности 169 пациентов (47,1%) прошли не менее 6 циклов поддерживающей терапии пеметрекседом, что составляет не менее 10 полных циклов пеметрекседом.

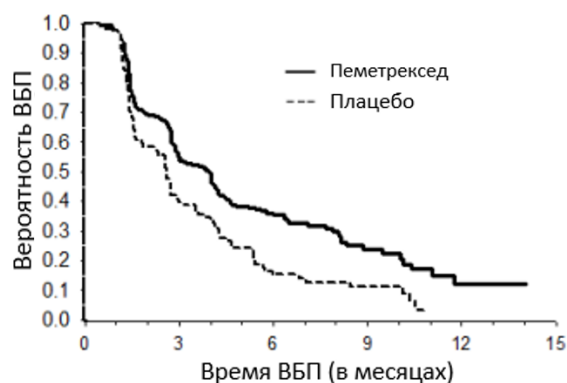
Исследование достигло своей первичной точки и показало статистически значимое улучшение ВБП в группе пеметрекседа по сравнению с группой плацебо (N = 472, независимо изученная популяция; медиана 3,9 месяца и 2,6 месяца соответственно) (отношение рисков = 0,64, 95% ДИ = 0,51–0,81; p = 0,0002). Независимая оценка результатов обследования пациентов подтвердила выводы, сделанные исследователем относительно ВБП. Для рандомизированных пациентов медиана ВБП, оцененная исследователем с момента начала индукционной терапии первой линии пеметрекседом с цисплатином, составила 6,9 месяца для группы пеметрекседа

и 5,6 месяца для группы плацебо (отношение рисков = 0,59; 95% ДИ = 0,47–0,74).

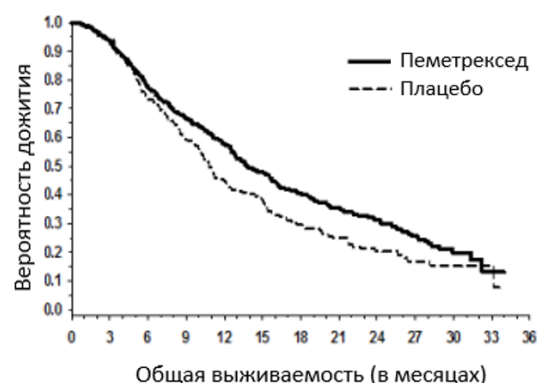
После индукционного периода пеметрекседом с цисплатином (4 цикла) лечение пеметрекседом статистически превосходило плацебо по ОВ (медиана 13,9 месяцев против 11,0 месяцев, отношение рисков = 0,78; 95% ДИ=0,64–0,96; $p=0,0195$). На момент окончательного анализа данных выживаемости 28,7% пациентов выжили или выбыли из наблюдения в группе пеметрекседа против 21,7% в группе плацебо. Относительный лечебный эффект пеметрекседа был непротиворечивым в разных подгруппах (включая стадию заболевания, ответ на индукционную терапию, статус по ECOG, курение, пол, гистологию и возраст) и аналогичен тому, что наблюдался в нескорректированных анализах ОВ и ВБП. Показатели 1-летней и 2-летней выживаемости у пациентов, получавших пеметрексед составили 58% и 32% соответственно, по сравнению с 45% и 21% у пациентов, получавших плацебо. С момента начала индукционной терапией пеметрекседом с цисплатином в первой линии медиана ОВ пациентов составила 16,9 месяцев для группы пеметрекседа и 14,0 месяцев для группы плацебо (отношение рисков= 0,78; 95% ДИ= 0,64–0,96). Процент пациентов, продолживших терапию после исследования, составил 64,3% для пеметрекседа и 71,7% для плацебо.

PARAMOUNT Диаграммы Каплана-Майера выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) для продолжения поддерживающей терапии пеметрекседом против плацебо у пациентов с НМРЛ, с гистологическим вариантом отличным от преимущественно плоскоклеточного (измерены с момента рандомизации)

Выживаемость без прогрессирования



Общая выживаемость



Профили безопасности пеметрекседа из исследований JMEN и PARAMOUNT были похожи.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетические свойства пеметрекседа были оценены у 426 пациентов с различными солидными опухолями после однократного введения в дозах от 0,2 до 838 мг/м², введенных в течение 10 минут. Совокупное количество пеметрекседа в системном кровотоке и максимальная концентрация в плазме увеличиваются пропорционально дозе. Фармакокинетика пеметрекседа одинакова в течение нескольких курсов циклов лечения.

Распределение

Постоянный объем распределения пеметрекседа равен 9 л/м². Исследования *in vitro* показали, что около 81% пеметрекседа связывается с белками плазмы. Связывание не нарушается при выраженной почечной недостаточности.

Биотрансформация

Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

Элиминация

Общий плазменный клиренс пеметрекседа составляет 91,8 мл/мин, и период полувыведения из плазмы составляет 3,5 часа у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина 90 мл/мин). Вариабельность клиренса между пациентами умеренная – 19,3%.

От 70 до 90% препарата выделяется почками в неизмененном виде в первые 24 часа после введения. Исследования *in vitro* показали, что пеметрексед активно секретируется ОАТ3 (транспортер органических анионов человека 3 типа).

Фармакокинетические свойства пеметрекседа не зависят от одновременного введения цисплатина. На фармакокинетику пеметрекседа не влияют пероральный прием фолиевой кислоты и внутримышечное введение витамина В₁₂.

5.3. Данные доклинической безопасности

Введение пеметрекседа беременным мышам приводило к снижению жизнеспособности плода, снижению массы плода, неполной оссификации некоторых скелетных структур и расщеплению неба.

Введение пеметрекседа самцам мышей приводило к репродуктивной токсичности, характеризующейся снижением фертильности и атрофией яичек. В исследовании, проведенном на собаке породы бигль, при внутривенном болюсном введении в течение 9 месяцев, наблюдались тестикулярные нарушения (дегенерация/некроз сперматогенного эпителия). Что говорит о том, что пеметрексед может ухудшать мужскую фертильность. Влияние на женскую фертильность не изучалось.

Пеметрексед не показал мутагенность ни в *in vitro* тесте аберрации хромосом в клетках яичников китайского хомяка, ни в тесте Эймса. Было показано кластогенное действие пеметрекседа *in vivo* в микронуклеарном тесте у мыши.

Не проводились исследования по оценке канцерогенного потенциала пеметрекседа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% (для

коррекции pH).

6.2. Несовместимость

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

2 года.

Приготовленный раствор

Раствор для введения 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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг пеметрекседа во флаконы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с листком-вкладышем помещают в пачку из картона, или по 1 флакону в контурную ячейковую упаковку из ПВХ пленки с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Инструкции по обращению с цитотоксическими препаратами

При обращении медицинского персонала с данным цитотоксичным препаратом требуется соблюдение всех мер предосторожности, гарантирующих защиту работника и его окружения. Приготовление раствора цитотоксического препарата для внутривенного введения должно проводиться специально обученным опытным персоналом, обладающим знаниями о препарате, в условиях, гарантирующих защиту персонала, работающего с лекарственными препаратами, и его окружения, в соответствии с правилами, установленными в медицинском учреждении. Работы необходимо проводить в специально отведенном для этого месте. В

данной зоне запрещено курить, принимать пищу и пить. Работники при обращении с препаратом должны использовать соответствующие материалы и одежду, в частности халаты с длинными рукавами, защитные маски, головные уборы, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, защитные покрытия для рабочей зоны, специальные контейнеры и мешки для сбора отходов. Необходимо проявлять осторожность при обращении с каловыми и рвотными массами. Беременные женщины должны быть предупреждены о необходимости избегать обращения с являющимся цитотоксичным пеметрекседом. В случае контакта концентрата или инфузионного раствора пеметрекседа с кожными покровами необходимо немедленно и тщательно промыть место контакта водой. В случае контакта концентрата или инфузионного раствора пеметрекседа со слизистыми оболочками необходимо немедленно и тщательно промыть соответствующие участки водой.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

1. В качестве растворителя используют только 0,9% раствор натрия хлорида.
2. Содержимое флакона (500 мг) 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; допустим цвет раствора от бесцветного до желтого или 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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Тел.: +7 (812) 380-49-33.

факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000084)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22 октября 2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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